

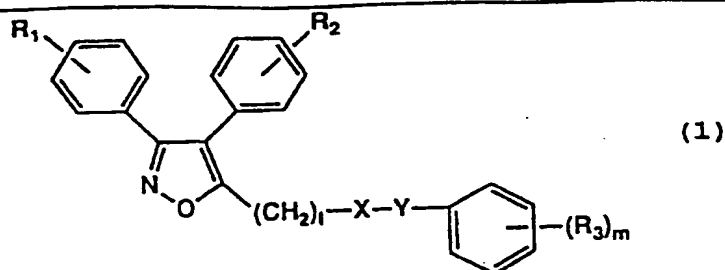
國際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

A styrene derivative represented by general formula (1), a salt thereof, a process for producing the same, lipoxigenase and cyclo-oxygenase inhibitors each containing an effective dose of the derivative and a pharmaceutical carrier, and a method of inhibiting lipoxigenase and cyclo-oxygenase by administering the derivative R₁ and R₂ may be the same or different from each other and each represents hydrogen, lower alkoxy, halogen or lower alkyl; R₃₅ may be the same or different from each other and each represents hydroxy, lower alkoxy, lower alkyl, lower alkoxy carbonyloxy, lower acyloxy, a di(lower alkyl) phosphate residue or an optionally protected amino acid residue; 1 represents an integer of 0 to 5; m represents an integer of 0 to 5; X represents a single bond or a group represented by the general formula -N(Z)CO- wherein Z represents (CH₂)_nA wherein A represents hydrogen, carboxy, di- or mono(lower alkyl) carbamoyl, carbamoyl, lower alkoxy carbonyl, cyano, lower alkoxy, N-acylamino, optionally substituted phenyl, pyridyl or thienyl, and n represents an integer of 0 to 5; and Y represents -C(Z')-CH=CH- or -CH=CH-C(Z')-CH=CH- wherein Z' is the same as Z, provided the case where both of Z and Z' are hydrogen when n is 0 is excluded.

(57) 要約

一般式 (1)



〔式中、 R_1 及び R_2 は同一もしくは相異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、 R_3 は同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アシルオキシ基、リン酸ジ低級アルキル残基又は保護基を有してよいアミノ酸残基を、 l は 0～5 の整数、 m は 0～5 の整数を示す。 X は一般式 $-N(Z)CO-$ 〔式中、 Z は一般式 $(CH_2)_nA$ (式中、 A は水素原子、カルボキシ基、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、低級アルコキシ基、 N -アシルアミノ基、置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基を、 n は 0～5 の整数を表す)〕もしくは単結合を、 Y は $-C(Z^-)$ $=CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z^-)=CH-$ 、 $-C(Z^-)=CH-CH=CH-$ (式中 Z^- は Z と同一) 但し、 Z 及び Z^- は $n=0$ で同時に水素原子である場合を除く。〕で表わされるスチレン誘導体、その塩、その製造法、該誘導体の有効量と薬学的担体とを含有するリポキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ阻害剤および該誘導体を患者に投与するリポキシゲナーゼおよびシクロオキシゲナーゼ阻害方法。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	CS	チェッコスロヴァキア	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	CZ	チェッコスロヴァキア	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	DK	デンマーク	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	ES	スペイン	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	FR	フランス	MC	モナコ	SI	スロベニア
BR	ブラジル	GA	ガボン	MG	マダガスカル	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GB	イギリス	ML	マリ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MN	モンゴル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	MR	モリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	NE	ニジェール	US	米国
CI	コートジボワール	IT	イタリア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	JP	日本	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		

明 細 書

スチレン誘導体及びその塩

技 術 分 野

本発明は、リポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキシ
5 ゲナーゼ阻害作用を有する新規なスチレン誘導体、その塩
及びそれらの医薬用途に関する。

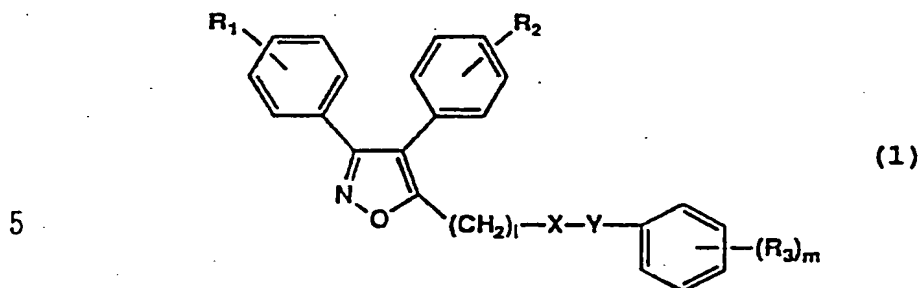
背 景 技 術

アレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、炎症等の発症に
はアラキドン酸のリポキシゲナーゼ生成物であるロイコト
10 リエン類、シクロオキシゲナーゼ生成物であるプロスタグ
ランジン類が深く関与する物質であると考えられている。
従って、種々のアレルギー性疾患、炎症等をより強力に且
つ的確に抑制するには、リポキシゲナーゼを阻害すると共
にシクロオキシゲナーゼを阻害することが望ましく、これ
15 ら両方を強力に阻害する薬剤の開発が強く望まれている。

発 明 の 開 示

本発明者は、上記背景技術の問題点に鑑みて鋭意研究を
重ねた結果、下記一般式（１）で表される新規なスチレン
誘導体が優れたリポキシゲナーゼ阻害作用及びシクロオキ
20 シゲナーゼ阻害作用を有し、医薬として有用であることを
見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は一般式（１）：



- 〔式中、 R_1 及び R_2 は同一もしくは相異なって水素原子、
 10 低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、
 R_3 は同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基、
 低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低
 級アシルオキシ基、リン酸ジ低級アルキル残基又は保護基
 を有してよいアミノ酸残基を、 l は 0 ～ 5 の整数、 m
 15 は 0 ～ 5 の整数を示す。 X は一般式 $-N(Z)CO-$ 〔式
 中、 Z は一般式 $(CH_2)_n A$ (式中、 A は水素原子、カ
 ルボキシ基、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、
 カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、
 低級アルコキシ基、 N -アシルアミノ基、置換されていて
 20 もよいフェニル基、ピリジル基またはチエニル基を、 n は
 0 ～ 5 の整数を表す)〕もしくは単結合を、 Y は $-C(Z)$
 $=CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z)=CH-$ 、 $-C$

(Z') = CH - CH = CH - (式中 Z' は Z と同一) 但し、Z 及び Z' は n = 0 で同時に水素原子である場合を除き、1 が 0 のとき X は単結合を示す。) で表わされるスチレン誘導体及びその塩を提供するものである。

- 5 一般式 (1) で表わされる本発明化合物は、優れたリポキシゲナーゼ阻害活性及びシクロオキシゲナーゼ阻害活性を有している。ここで、リポキシゲナーゼとしては、例えば 5-リポキシゲナーゼ、12-リポキシゲナーゼ、15-リポキシゲナーゼ等が挙げられ、本発明化合物は、特に
- 10 5-リポキシゲナーゼに優れた阻害作用を有している。

- 本発明化合物は、優れたリポキシゲナーゼ阻害活性及びシクロオキシゲナーゼ阻害活性を有しており、抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳疾患用剤、循環器用剤、腎炎治療剤、消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤、乾癬等に代表される皮膚疾患
- 15 治療剤及び肝疾患用剤として有用である。

- 従って、本発明は、上記一般式 (1) の化合物の有効量と薬学的担体とを含有する抗喘息剤、抗アレルギー剤、脳疾患用剤、循環器用剤、腎炎治療剤、消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤、乾癬等に代表される皮膚疾患治療剤及び肝疾患用
- 20 剤を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式 (1) の化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする喘息、アレルギー、脳疾

患、循環器疾患、腎疾患、炎症、リウマチ、乾癬等に代表される皮膚疾患及び肝疾患を治療する方法を提供するものである。

さらに、本発明は、喘息、アレルギー、脳疾患、循環器
5 疾患、腎疾患、炎症、リウマチ、乾癬等に代表される皮膚疾患及び肝疾患を治療するための上記一般式(1)の化合物の使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のリ
ポキシゲナーゼ阻害剤の製造への使用に関する。

10 さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物の5
ーリポキシゲナーゼ阻害剤の製造への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のシ
クロオキシゲナーゼ阻害剤の製造への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のリ
15 ポキシゲナーゼ阻害への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物の5
ーリポキシゲナーゼ阻害への使用に関する。

さらにまた、本発明は、上記一般式(1)の化合物のシ
クロオキシゲナーゼ阻害への使用に関する。

20 本発明において、 R_1 及び R_2 で示されるハロゲン原子
としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素
原子を、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び A で示される低級アルコキ

シ基としてはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソ
プロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブト
キシ、*tert*-ブトキシ基等の炭素数1~4までの直鎖
状又は分枝状のアルコキシ基を、 R_1 、 R_2 及び R_3 で示
5 される低級アルキル基としてはメチル、エチル、*n*-プロ
ピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-
ブチル、*tert*-ブチル基等の炭素数1~4までの直鎖
状又は分枝状のアルキル基を、Aで示される低級アルコキシ
カルボニル基としてはメトキシカルボニル、エトキシカル
10 ボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカル
ボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボ
ニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシ
カルボニル基等の炭素数2~5までの直鎖状又は分枝状の
アルコキシカルボニル基を、 R_3 で示される低級アシルオ
15 キシ基としてはアセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブ
タノイルオキシ、2-メチルプロパノイルオキシ、バレリ
ルオキシ基等の炭素数2~5までの直鎖状または分枝状の
アシルオキシ基を、 R_3 で示される低級アルコキシカルボ
ニルオキシ基としては、メトキシカルボニルオキシ、エト
20 キシカルボニルオキシ、*n*-プロポキシカルボニルオキシ、
イソプロポキシカルボニルオキシ、*n*-ブトキシカルボニ
ルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ、*sec*-ブト

キシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシ
基等の炭素数2～5までの直鎖状または分枝状のアルコキ
シカルボニルオキシ基を、 R_3 で示されるリン酸ジ低級ア
ルキル残基としてはジメチルリン酸エステル残基、ジエチ
ルリン酸エステル残基、ジプロピルリン酸エステル残基、
ジブチルリン酸エステル残基等の炭素数1～4のアルキル
基2個で置換されたリン酸残基、特に、式 $-O-P(O)$
 $(OR^0)_2$ で表される基（式中、 R^0 は炭素数1～4の
アルキル基を示す）を、 R_3 で示される保護基を有してい
てもよいアミノ酸残基としては、アミノ酸のカルボキシル
基から水素原子を除いて形成される基を示し、該アミノ酸
としては、例えば、グリシン、アラニン、メチオニン、バ
リン、セリン、プロリン、ロイシン、イソロイシン、グル
タミン、ヒスチジン、フェニルアラニン、フェニルグリシ
ン等の天然又は合成のアミノ酸が挙げられ、アミノ酸のア
ミノ基に対する保護基としては、炭素数1～6の低級アル
キル基、炭素数2～5の低級アシル基、炭素数2～5の低
級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基
等が挙げられ、保護基を有するアミノ酸としては、例えば、
N, N-ジメチルグリシン、N-アセチルグリシン、N-
tert-ブトキシカルボニルグリシン、N-ベンジルオキシカ
ルボニルグリシン、N-アセチルバリン、N-tert-ブトキ

- シカルボニルバリン等を、Aで示されるジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基としてはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル基等の炭素数2～5のモノアルキルカルバモイル基、
- 5 又はジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基等の炭素数3～9のジアルキルカルバモイル基を、Aで示されるN-アシルアミノ基としてはアセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ、2-メチルプロパノイルアミノ、
- 10 バレリルアミノ、ベンゾイルアミノ基等の炭素数2～7までの直鎖状、分枝状の脂肪族又は芳香族のアシルアミノ基を、置換されていてもよいフェニル基としては置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、塩素、フッ素、臭素等のハロゲン原子の1種又は2種以上が1～
- 15 3個置換していてもよいフェニル基を意味する。具体的にはトリル、キシリル、4-エチルフェニル、p-クミル、2-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-クロロフェニル、2-クロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、3-ブロモフェニル基等が例示できる。ピリジル基
- 20 としては2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基を、チエニル基としては2-チエニル、3-チエニル基を例示できる。

一般式 (1) の化合物において好ましい化合物としては、
R₁ 及び R₂ が低級アルコキシ基、R₃ が同一もしくは相
異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低
級アルコキシカルボニルオキシ基又は低級アシルオキシ基、
5 X が -NHCO- で表わされる基、Y が -C(Z') = CH-
H-、-CH=CH-C(Z') = CH- 又は -C(Z')
= CH-CH=CH- で表される基、この時 Z' を示す n
が 0 ~ 3、A が水素原子、ジ又はモノ低級アルキルカルバ
モイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ
10 基又はチエニル基である化合物である。

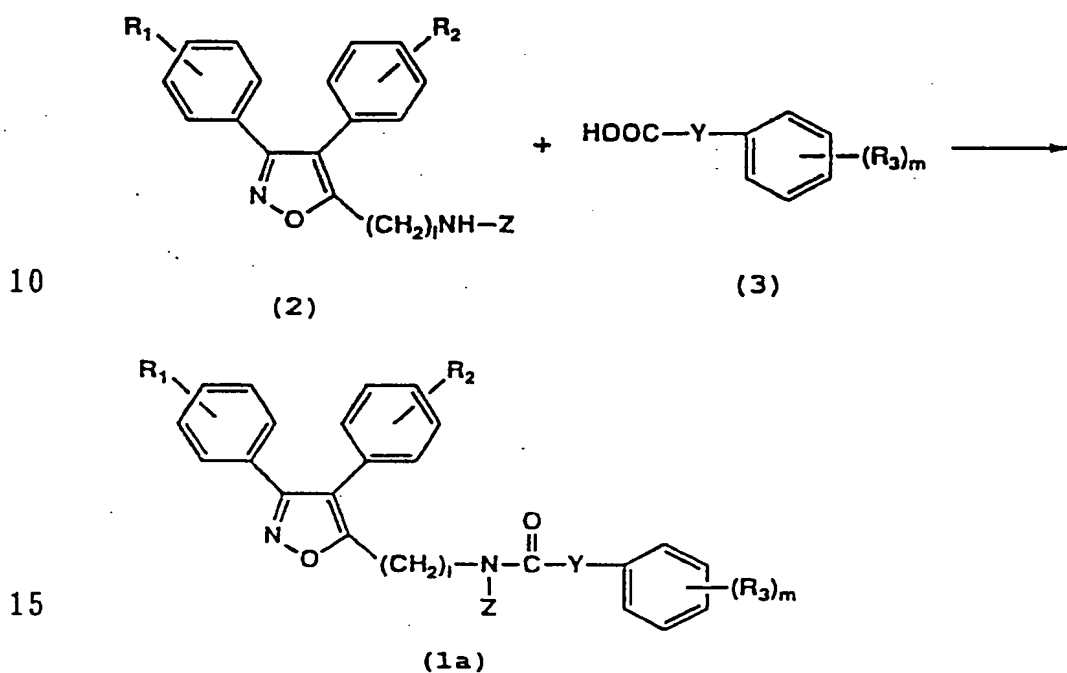
又、最も好ましい化合物は、R₁ 及び R₂ が低級アルコ
キシ基、R₃ が同一もしくは相異なって水酸基、低級アル
コキシ基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基、X が -
NHCO- で表わされる基、Y が -C(Z') = CH- 又
15 は -C(Z') = CH-CH=CH- で表される基、この
時 Z' を示す n が 0、A がジ又はモノ低級アルキルカルバ
モイル基又は低級アルコキシカルボニル基である化合物で
ある。

本発明のスチレン化合物の塩として、例えば塩基性基の
20 塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無
機酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、フマル
酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩な

どの有機酸塩が挙げられ、酸性基の塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などが挙げられる。

一般式(1)で表わされる本発明の化合物は、下記の反応工程式(i)～(v)に示す方法により製造される。

5 <反応工程式(i)>



[式中、R₁、R₂、R₃、l、m、Y及びZは前記に同じ。]

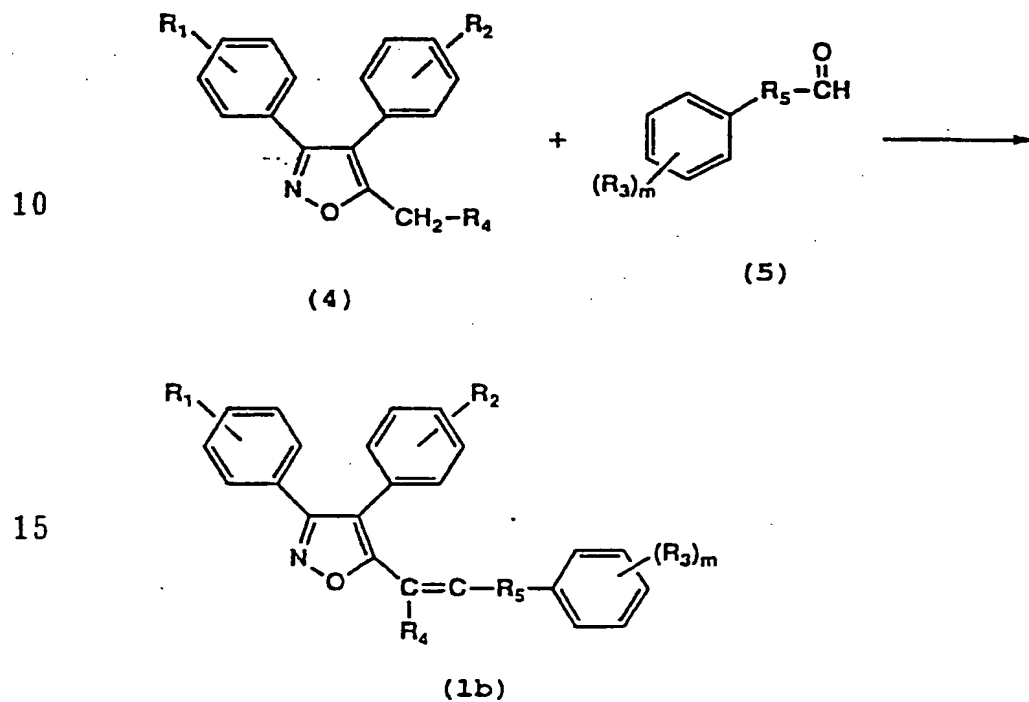
一般式(2)で表わされるアミンを、一般式(3)で表わされるカルボン酸と溶媒中、場合により触媒の存在下に縮合剤を用いて反応させることにより、目的の一般式(1a)で表わされるスチレン誘導体を得る。この時、一般式

20

(3) で示される化合物の R_3 が水酸基である場合には、
適当な保護基によって保護した後に縮合させ、次いで脱保
護を行なうこともできる。保護基としては、後に脱保護反
応によってこの基を除去する際に、他に影響を及ぼすこと
5 がない限り特に制限はなく、例えばメトキシエトキシメチ
ル基、メトキシメチル基、テトラヒドロフラニル基、テト
ラヒドロピラニル基等を使用でき、これら保護基の導入方
法としては、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル
ソサエティー (Journal of American Chemical Society)
10 100, 8031 (1978) に記載の方法に従って行
える。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば
特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフ
ラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハ
ロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化
15 水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホ
キシド、アセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒等が使
用できる。縮合剤としては、例えばN, N-ジシクロヘ
キシルカルボジイミド、クロル炭酸エチル、ピバロイルク
ロライド、クロルスルホニルイソシアネート等を例示でき
20 る。触媒としては、例えば4-ジメチルアミノピリジン、
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ピリジン、トリエチ
ルアミン等を例示することができる。反応に際しては、一

一般式(2)の化合物に対し、一般式(3)の化合物を1～2倍当量程度、縮合剤を1～3倍当量程度及び触媒を0.1～2倍当量程度用いるのが好ましい。また、反応温度は氷冷下から室温程度であり、反応時間は、1～48時間程度で反応は有利に進行する。

<反応工程式(ii)>



[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 及び m は前記に同じ。 R_4 は低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を、 R_5 は $-CH=CH-$ 基又は単結合を意味する。]

一般式(4)で表わされる化合物と、一般式(5)で表

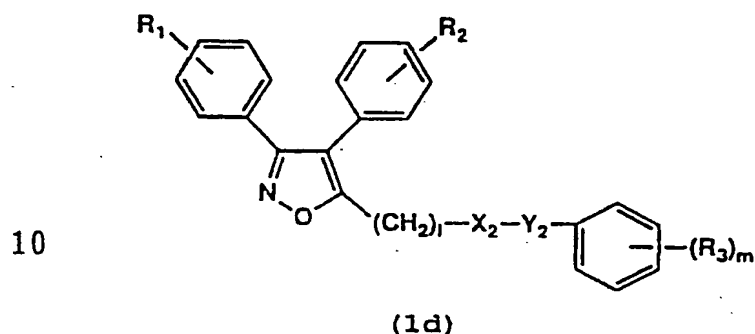
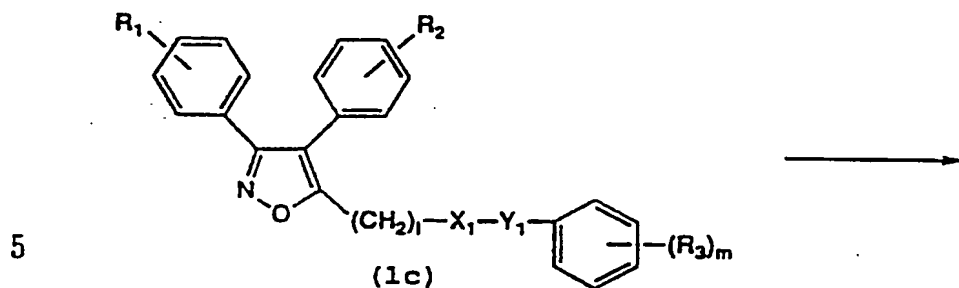
わされるアルデヒドを溶媒中もしくは無溶媒で塩基の存在下に反応させることにより、目的の一般式(1b)で表わされるスチレン誘導体を得る。上記溶媒としては、例えば反応工程式(i)で例示した溶媒を用いることができる他、

5 メタノール、エタノール等のアルコール類を使用しても良い。塩基としては、例えばピペリジン、ピリジン等の有機アミンを例示することができる。反応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、一般式(5)の化合物を1～1.5倍当量程度、塩基を1～2倍当量程度用いるのが好ましい。

10 反応温度は、溶媒が還流する温度、無溶媒のときは100～150℃程度であり、反応時間は2～5時間程度で反応は有利に進行する。尚、この反応工程式(ii)の反応条件は、上記条件に限られることなく、通常行われるKnoevenagel反応の条件に従うことで、目的の一般式(1

15 b)で表わされるスチレン誘導体を得ることができる。

< 反応工程式 (iii) >



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 l 及び m は前記に同じ。 X_1 は一般式 $-N(Z_1)CO-$ 〔式中、 Z_1 は一般式 $(CH_2)_n A_1$ (式中、 A_1 は水素原子、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、低級アルコキシ基、 N -アシルアミノ基、置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、チエニル基を、 n は前記に同じの意味を表す) もしくは単結合を、 X_2 は一般式 $-N(Z_2)CO-$ 〔式中、 Z_2 は、

20 一般式 $-(CH_2)_n A_2$ (式中、 A_2 は水素原子、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、カルボキシ基、シアノ基、低級アルコキシ基、 N -アシル

アミノ基、置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基
 又はチエニル基を、 n は前記に同じの意味を表す) } もし
 くは単結合を、 Y_1 は $-C(Z_1^{\cdot})=CH-$ 、 $-CH=$
 $CH-C(Z_1^{\cdot})=CH-$ 、 $-C(Z_1^{\cdot})=CH-C$
 5 $H=CH-$ (式中 Z_1^{\cdot} は Z_1 に同じ) を、 Y_2 は
 $-C(Z_2^{\cdot})=CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z_2^{\cdot})=$
 $CH-$ 、 $-C(Z_2^{\cdot})=CH-CH=CH-$ (式中 Z_2^{\cdot}
 $^{\cdot}$ は Z_2 に同じ) を表す。但し、 Z_1 及び Z_1^{\cdot} は $n=0$
 で同時に水素原子である場合を除き、且つ、 X_1 および Y
 10 $_1$ の基のうち、少なくとも一方には低級アルコキシカルボ
 ニル基を有するものとする。 Z_2 及び Z_2^{\cdot} は $n=0$ で同
 時に水素原子である場合を除き、且つ X_2 及び Y_2 の基の
 うち、少なくとも一方にはカルボキシル基を有するものと
 する]

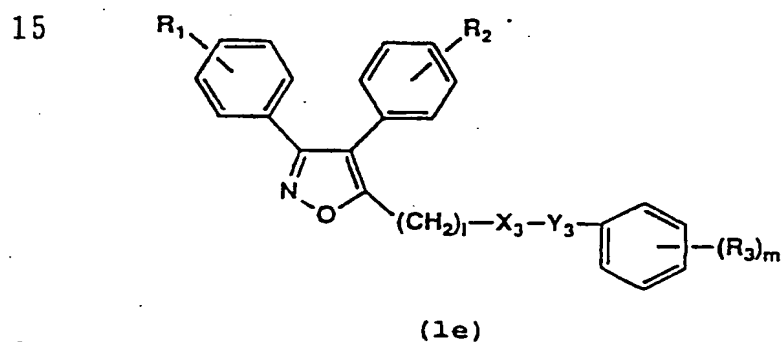
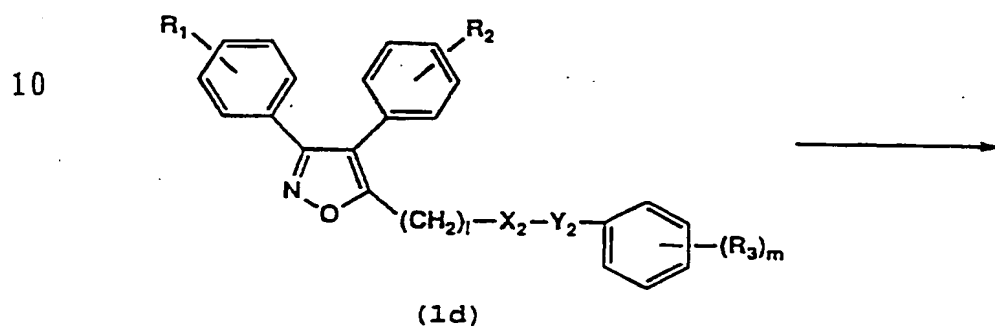
15 本反応工程式 (iii) で製造される化合物は、一般式 (1)
 で表わされる化合物のうち A で表わされる基がカルボキシ
 ル基である化合物の製造方法に係る。

一般式 (1 c) で表わされる化合物を溶媒中、アルカリ
 加水分解することにより、目的の一般式 (1 d) で表わさ
 20 れる化合物を得る。溶媒としては、メタノール、エタノー
 ル等のアルコール類と水との混合溶媒を用い、必要ならば
 テトラヒドロフランを補助溶媒として用いることができる。

アルカリ加水分解に用いるアルカリとしては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を例示することができる。

反応は、一般式(1c)で表わされる化合物に対して、アルカリを1~2当量用い、氷冷から室温程度で12時間~48時間程度反応させることにより、目的の一般式(1d)で表わされる化合物を得ることができる。

<反応工程式(iv)>



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X_2 、 Y_2 、 l 及び m は前記

に同じ。 X_3 は一般式 $-N(Z_3)CO-$ [式中、 Z_3 は
 一般式 $-(CH_2)_nA_3$ 、(式中、 A_3 は水素原子、ジ
 又はモノ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、
 シアノ基、低級アルコキシ基、N-アシルアミノ基、置換
 5 されていてもよいフェニル基、ピリジル基又はチエニル基
 を、 n は前記に同じの意味を表す) もしくは単結合を、 Y_3
 Y_3 は $-C(Z_3)=CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z_3)$
 $=CH-$ 、 $-C(Z_3)=CH-CH=CH-$ (式中 Z_3
 Z_3 は Z_3 に同じ)、但し、 Z_3 及び Z_3 は $n=0$ で同
 10 時に水素原子である場合を除き、且つ、 X_3 及び Y_3 の基
 のうち、少なくとも一方にはジ又はモノ低級アルキルカル
 バモイル基又はカルバモイル基を有するものとする。]

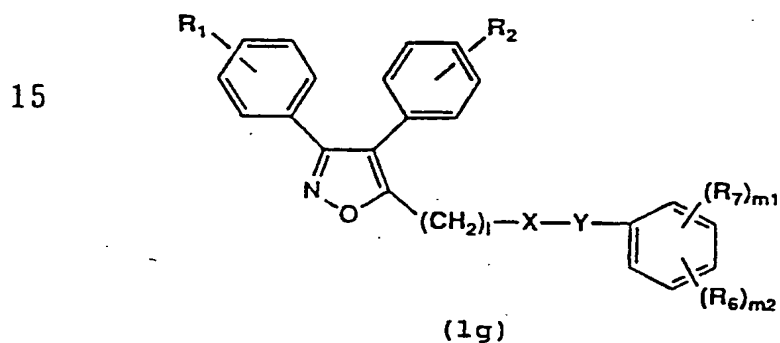
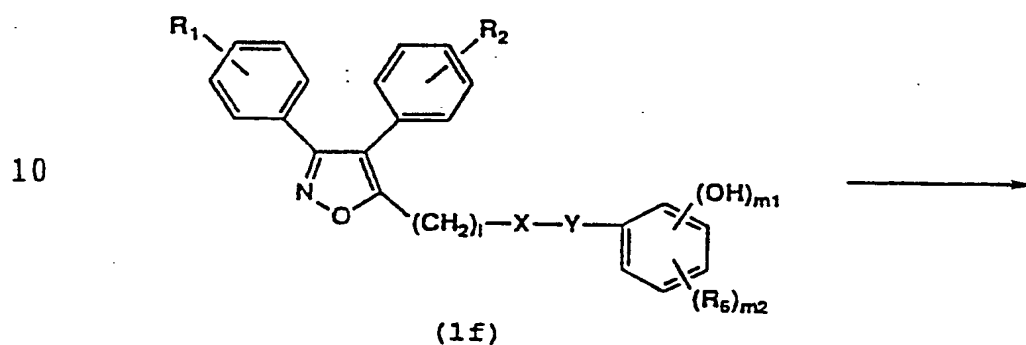
本反応工程式で製造される化合物は、一般式 (1) で表
 わされる化合物のうち A で表わされる基が、ジ又はモノ低
 15 級アルキルカルバモイル基又はカルバモイル基を有する化
 合物の製造法に係る。より具体的には一般式 (1 d) で表
 わされる化合物の X_2 及び Y_2 基のカルボン酸部分をアミ
 ン化合物によりアミド化することにより一般式 (1 e) で
 表わされる化合物を製造する。

20 一般式 (1 d) で表わされる化合物とアミンとを
 <反応工程式 (i)> と同様の方法で反応させることによ
 り目的の一般式 (1 e) で表わされる化合物を得る。

アミンとしては例えばガス状アンモニア、ガス状メチルアミン、ガス状ジメチルアミン等を例示できる。

また、＜反応工程式（i）＞で用いた縮合剤のほかに、
p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロ
5 リドを例示することができる。

＜反応工程式（v）＞



20

[R₁ 、 R₂ 、 X 、 Y 、 l は前記に同じ。 R₆ は低級アル
コキシ基又は低級アルキル基を、 R₇ は低級アルコキシカ

ルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、リン酸ジ低級アルキル残基又は保護基を有していてもよいアミノ酸を、 m_1 は 1 ~ 5 を、 m_2 は 0 ~ 4 の整数を示し、 $m_1 + m_2 = m$ (但し、 m は 1 ~ 5 の整数) である]

- 5 一般式 (1 f) で表わされる化合物を適当な溶媒中で、低級アルコキシカルボニルクロリド (クロロ炭酸低級アルキルエステル)、アミノ酸もしくは N-保護アミノ酸、低級脂肪酸もしくはその酸塩化物またはジ低級アルキルリン酸クロリドと縮合剤を用いて反応させることにより、目的
- 10 の一般式 (1 g) で表されるスチレン誘導体を得る。

低級アルコキシカルボニルクロリドとしては、例えばメトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、 n -プロポキシカルボニルクロリド、イソプロポキシカルボニルクロリド、 n -ブトキシカルボニルクロリド、イソ

15 ブトキシカルボニルクロリド、*sec*-ブトキシカルボニルクロリド、*t*-ブトキシカルボニルクロリド等の直鎖状又は分枝状の炭素数 2 ~ 5 のアルコキシカルボニルクロリドを例示できる。

アミノ酸としては、グリシン、アラニン、メチオニン、

20 バリン、セリン、プロリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、ヒスチジン、フェニルアラニン、フェニルグリシン等の天然又は合成のアミノ酸が例示できるが、通常ア

ミノ基が保護された前記N-保護アミノ酸が好ましい。保護基としては、上記のアミノ酸の保護基をいずれも用いることができ、具体的にはN-ジメチル、N-アセチル、N-tert-ブトキシカルボニル、N-ベンジルオキシカルボニル基等が例示できる。

低級脂肪酸としては、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバリン酸等の直鎖状又は分枝状の炭素数2～5の脂肪酸が、その酸塩化物としては、例えば酢酸クロリド、プロピオン酸クロリド、酪酸クロリド、イソ酪酸クロリド、吉草酸クロリド、イソ吉草酸クロリド、ピバリン酸クロリド等の直鎖状又は分枝状の炭素数2～5の脂肪酸の酸塩化物が例示できる。

ジ低級アルキルリン酸クロリドとしては、ジ(C₁ - C₄ アルキル)リン酸クロリド、例えばジメチルクロロホスフェート、ジエチルクロロホスフェート、ジプロピルクロロホスフェート、ジブチルクロロホスフェート等を例示できる。

溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等

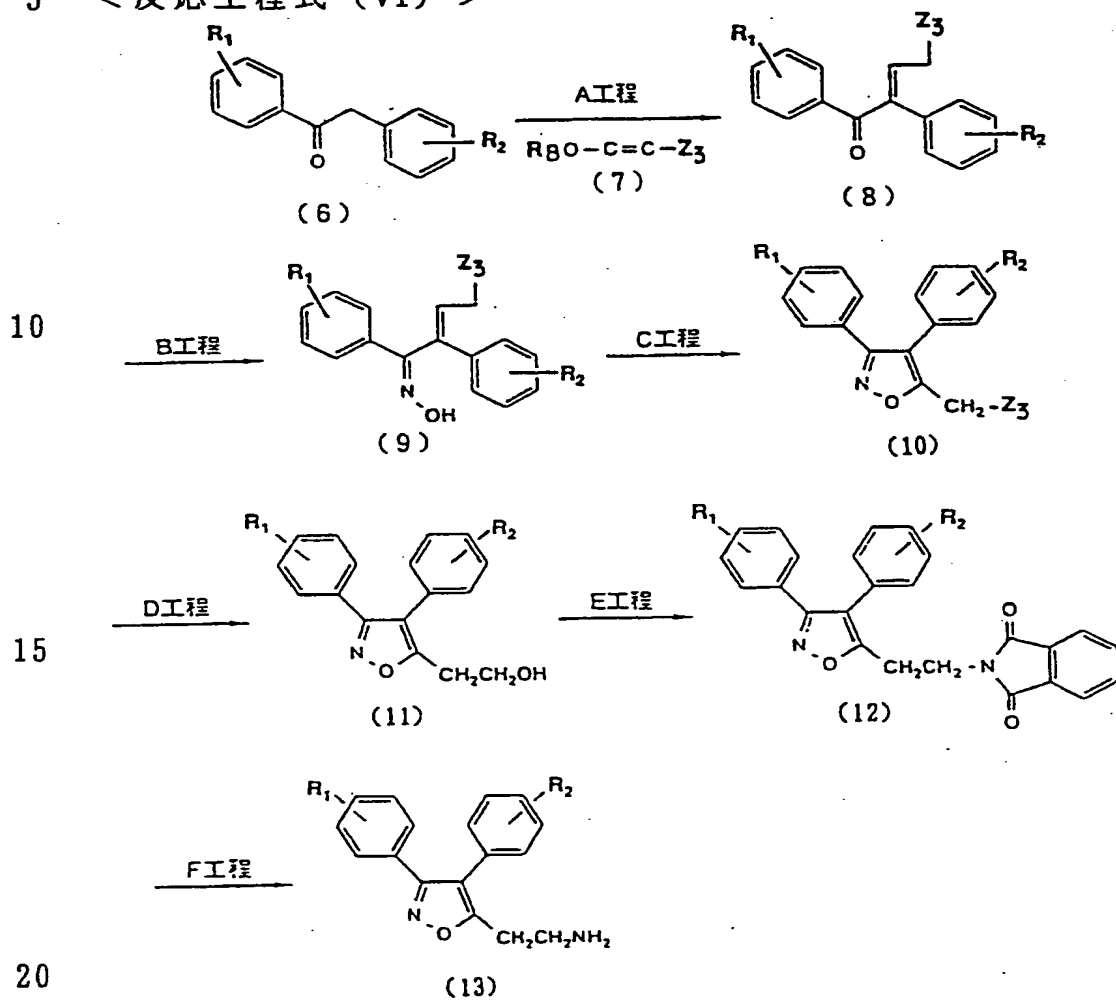
の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。縮合剤としては、
N-保護アミノ酸又は低級脂肪酸を使用する場合は、通常
ペプチド合成に利用されている縮合剤が使用でき、例えば
N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、エトキシカル
5 ボニルクロリド等を示すことができる。この場合、必要
に応じて添加剤を用いても良く、添加剤としてはN, N'-
ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾ
ール等の有機アミンを用いると反応は有利に進行する場合
がある。低級アルコキシカルボニルクロリド、低級脂肪酸
10 の酸塩化物もしくはジ低級アルキルリン酸クロリドとの反
応は、一般に縮合剤として塩基を用いることができ、該塩
基としては、例えばピリジン、トリエチルアミン等の有機
塩基、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナト
リウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基等
15 を例示することができる。反応原料の使用割合は、一般式
（1 f）の化合物に対し、低級アルコキシカルボニルクロ
リド（クロロ炭酸低級アルキルエステル）、アミノ酸もし
くはN-保護アミノ酸、低級脂肪酸もしくはその酸塩化物、
又はジ低級アルキルリン酸クロリドを1～2.5倍当量程
20 度、縮合剤を1～2.5倍当量程度用いるのが好ましい。
また、添加剤として前記有機アミンを用いる場合、該有機
アミンの使用量は、一般式（1 f）の化合物に対し、1～

2. 5倍当量程度とすれば良い。反応時間は1～15時間程度であり、反応温度は氷冷下から室温程度で反応は完結する。N-保護アミノ酸を用いた場合、必要ならば常法に従い脱保護しても良く、脱保護剤としては、通常使用されているもの、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等の有機酸等が使用できる。脱保護の条件は、通常のペプチド合成に用いられる公知慣用の方法におけるのと同様の条件を採用すれば良い。
- 10 尚、上記反応により得られた塩基性基を有する本発明の化合物は、これを例えばエーテル類、低級アルコール、酢酸エチル、ヘキサンなどの溶媒中、室温程度の温度下に前記無機酸又は有機酸と反応させる等の公知の方法により塩基性基の形態とすることができる。また、上記反応により
- 15 得られた酸性基を有する本発明の化合物は、これを上記のような溶媒中、無機酸又は有機酸に代えて水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物もしくはナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、水素化ナトリウムなどの強
- 20 塩基と反応させるなどの従来公知の方法により酸性基の塩の形態とすることができる。

本発明化合物の製造に使用される原料の合成法は、後記

実施例及び国際出願PCT/J P 92/00571号に記載されており、該合成法は公知の種々の文献を参照して行うことができるが、具体的には、以下の方法により合成できる。

5 < 反応工程式 (vi) >



〔式中、 R_1 および R_2 は前記に同じ。 R_8 は低級アルキル基を、 Z_3 は低級アルコキシカルボニル基またはニトリ

ル基を示す)

(A工程)

一般式(6)で表されるデオキシベンゾイン誘導体と一般式(7)で表されるアルコキシアクリロニトリルまたは
5 アルコキシアクリル酸誘導体を適当な溶媒中で塩基の存在下に反応させることにより、一般式(8)で表される化合物を得る。

R_8 で表される低級アルキル基としては、前述の低級アルキル基が挙げられる。 Z_3 で表される低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n -プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、 n -ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等の炭素数2~5の直鎖状又は分枝状のアルコキシカルボニル基を例示できる。
15

上記溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、 $tert$ -ブタノールなどのアルコール類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、四塩化炭素、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、
20 ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒などが使用できる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、

水酸化カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、
ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ブチ
ルリチウム等のアルカリ塩基、トリエチルアミン、ジエチ
ルアミノピリジン、ピリジン等の有機塩基などを例示でき
5 る。反応の割合は、一般式(6)の化合物に対し、一般式
(7)の化合物を1~3倍量程度、塩基を0.1~3倍当
量程度用いるのが好ましい。また、反応温度は、氷冷下か
ら溶媒の沸点程度であり、反応時間は0.5~20時間程
度で反応は有利に進行する。

10 (B工程)

A工程で得られた一般式(8)で表される化合物を、適
当な溶媒中ヒドロキシルアミンもしくはその塩と反応させ
ることにより、一般式(9)で表される化合物を得る。反
応に使用されるヒドロキシルアミンの塩としては、特に限
15 定されないが、例えば一般に市販されている塩酸塩や硫酸
塩などが挙げられる。溶媒としては反応に関与しないもの
であれば特に制限はなく、例えばA工程で例示した溶媒を
使用することができる。反応の割合は、一般式(8)の化
合物に対し、ヒドロキシルアミンもしくはその塩を1~1
20 0倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は室温か
ら溶媒の沸点程度であり、反応時間は、1~30時間程度
で反応は有利に進行する。又、本反応の際に、必要に応じ

て酸又は塩基を加えるか、又は緩衝液等の溶媒中で反応を行っても良い。

(C工程)

一般式(9)で表わされる化合物を適当な溶媒中、ハロ
5 ゲン化剤等を用いて環化させるか、もしくは適当な溶媒中
又は無溶媒中で酸化剤と反応させることにより、一般式
(10)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に
関与しないものであれば特に制限はなく、例えばA工程で
例示した溶媒を使用することができる他、酢酸等を用いて
10 も良い。環化反応に用いられるハロゲン化剤としては、例
えば塩素、臭素、ヨウ素、N-クロロコハク酸イミド、N-
ブromoコハク酸イミド等を例示できる。反応の割合は、
一般式(9)の化合物に対し、ハロゲン化剤を1~3倍当
量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は-70~15
15 0℃程度であり、反応時間は、1~24時間程度で反応は
有利に進行する。

酸化剤としては、例えば過マンガン酸カリウム、二酸化
マンガン、過ヨウ素酸カリウム等の酸化物、四酢酸鉛、酢
酸水銀等の金属塩、過酸化水素、過酢酸等の過酸化物等を
20 例示できる。これら酸化試剤を用いる方法の他、空気や酸
素等を用いる酸素酸化及び陽極酸化を利用する有機電解酸
化法等によっても一般式(10)の化合物が得られる。

酸化試剤を用いる反応においては、一般式(9)の化合物に対し、酸化試剤を0.2～10倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は氷冷下から100℃程度であり、反応時間は、5分～10時間程度で反応は有利に進行する。

- 5 酸素酸化法及び有機電解酸化法においては、反応温度は-20℃～100℃程度であり、反応時間は、5分～10時間程度で反応は有利に進行する。一般にこれらの反応は、触媒の存在下に効率良く進行することが知られており、一般式(9)の化合物に対し、触媒を 1×10^{-5} ～10倍当量程度用いるのが好ましい。触媒としては、例えばコバルト、ロジウム、パラジウム、銅、セリウム、ルテニウム等の金属もしくは金属塩、金属酸化物、金属錯体等の金属化合物等を例示できる。
- 10

(D工程)

- 15 一般式(10)で Z_3 がニトリル基で表わされる化合物の場合、酸または塩基の存在下、加溶媒分解又は加水分解することによりカルボン酸とした後、エステル化し、さらに還元することにより一般式(11)で表わされる化合物を得る。加溶媒分解又は加水分解は、特開昭60-75471号に
- 20 記載の加溶媒分解方法、または当分野で慣用される加水分解方法によりなされる。加溶媒分解反応又は加水分解反応に使用される酸としては塩酸、硫酸、硝酸等の無機酸、塩

基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基を例示できる。エステル化の方法も当分野で通常行われる方法によりなされ、例えばメタノール、エタノール等のアルコール溶媒中、酸を触媒として用いることにより行うことができる。酸としては、例えば塩酸、硫酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸を例示できる。

エステル体の還元方法としては、適当な溶媒中で還元剤を用いることにより行うことができ、溶媒としては、例えばA工程で例示した溶媒を使用することができる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等を例示できる。反応の割合は、エステル体に対し、還元剤を1～10倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は水冷から室温程度であり、反応時間は、10分～24時間程度で反応は有利に進行する。

一般式(10)で Z_3 が低級アルコキシカルボニル基で表わされる化合物の場合、上記還元方法と同様にして一般式(11)で表わされる化合物を得る。

この方法において中間体(Z_3 はカルボン酸)は、特開昭56-59764号に記載の方法によっても得られる。

(E工程)

一般式(11)で表わされるアルコール体、フタルイミ

ド、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを適当な溶媒中で反応させることにより一般式(12)で表わされる化合物を得る。溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類等を例示できる。

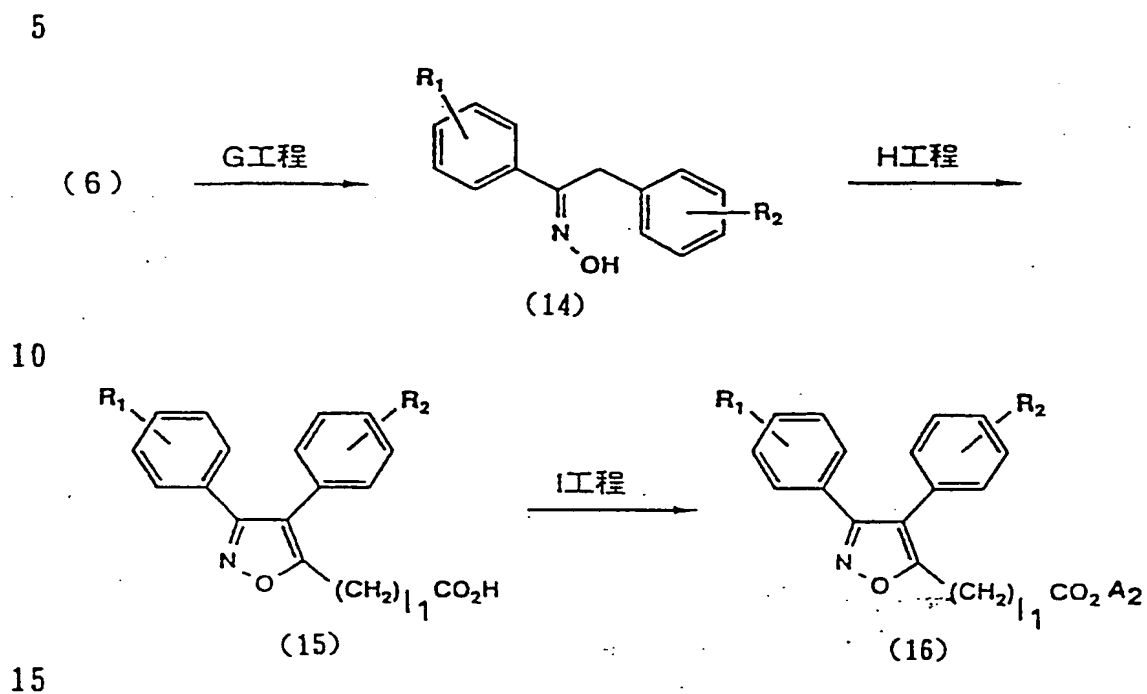
反応の割合は、一般式(11)のアルコール体に対し、フタルイミド、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを各々1~2倍当量程度用いるのが好ましい。又、反応温度は氷冷から室温程度であり、反応時間は、1~48時間程度で反応は有利に進行する。

(F工程)

一般式(12)で表わされる化合物を、通常行われるGabriel反応の条件に従って反応させることにより、一般式(13)で表わされる化合物を得る。反応は、例えばエタノール溶媒中、一般式(12)の化合物に対し、ヒドラジン水和物を1~1.1倍当量程度用い、室温からエタノールの沸点付近で、1~24時間程度反応させることで反応は有利に進行する。

また、通常行われる酸もしくはアルカリの加水分解により目的とするアミンを得ることもできる。

< 反応工程式 (vii) >



[式中、 R_1 、 R_2 および A_2 は前記に同じ。 l_1 は 3 ~ 5 を示す。]

(G工程)

上記反応工程式 (vi) の B 工程のオキシム化の方法に準

じて行うことにより一般式(14)で表される化合物を得る。

(H工程)

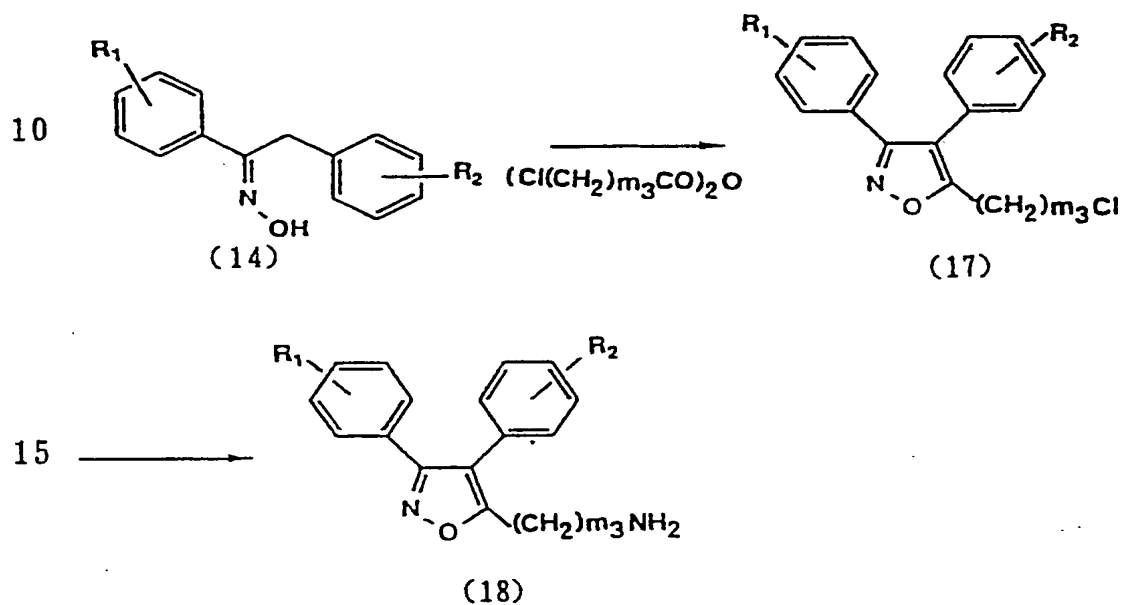
一般式(14)で表される化合物を溶媒中、アルキルリチウム又はフェニルリチウムと反応させた後、さらに酸無水物と反応させることにより、一般式(15)で表されるカルボン酸を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン等の飽和アルキル類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類等が使用できる。アルキルリチウムとしては、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等を例示できる。酸無水物としては、例えば、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸、ヘプタン二酸無水物等を例示できる。反応は一般式(14)の化合物に対し、アルキルリチウム又はフェニルリチウムを2~3倍当量程度、酸無水物を1~2倍当量程度用い、好ましくは窒素、アルゴン等の不活性乾燥ガス雰囲気下で行うことで反応は有利に進行する。反応温度は-20℃~室温程度であり、反応時間はアルキルリチウム又はフェニルリチウムとの反応に1~2時間程度、酸無水物との反応に0.5~2時間程度で反

応は有利に進行する。

(I 工程)

上記反応工程式 (vi) の D 工程で用いたエステル化の方法と同様にして一般式 (16) で表される化合物を得る。

5 < 反応工程式 (viii) >



20

[式中 R_1 及び R_2 は前記に同じ。 m_3 は 1 ~ 5 を表す。]

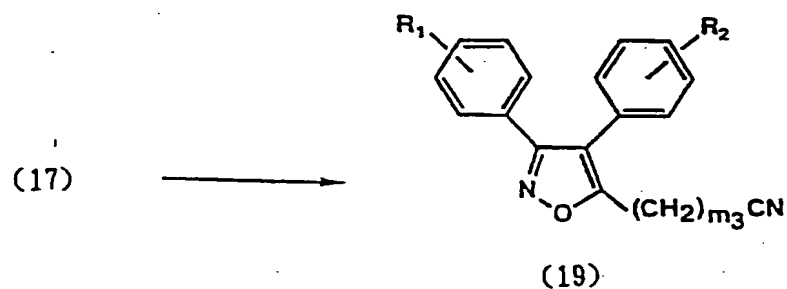
一般式 (14) で表される化合物を溶媒中、アルキルリチウム又はフェニルリチウムと反応させた後に、例えばビス(クロロ酢酸)無水物、ビス(クロロプロピオン酸)無水物などの ω -クロロ無水低級脂肪酸と反応させることにより、一般式 (17) で表される化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ヘキサン、シクロヘキサン等の飽和アルキル類が使用
10 できる。アルキルリチウムとしては、例えばメチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等を例示できる。反応は、一般式 (14) の化合物に対し、アルキルリチウム又はフェニルリチウムを 2 ~ 3 倍当量程度、 ω -クロロ無水低級脂肪酸を 1 ~ 2
15 倍当量程度用い、好ましくは窒素、アルゴン等の不活性乾燥ガス雰囲気下で行うことで反応は有利に進行する。反応温度は -20℃ ~ 室温程度であり、反応時間はアルキルリチウム又はフェニルリチウムとの反応に 1 ~ 2 時間程度、 ω -クロロ無水低級脂肪酸との反応に 0.5 ~ 2 時間程度
20 で反応は有利に進行する。

次いで、得られた一般式 (17) で表される化合物を溶媒中、アンモニアと反応させることにより、一般式 (18)

で表される化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類や水等が使用できる。アンモニアは上記溶媒にアンモニアガスを通じるか若しくはアンモニア水として用いることができる。反応の割合は、一般式(17)の化合物に対し、アンモニアを過剰量用い、反応温度は室温から溶媒の沸点程度であり、反応時間は2～12時間程度で反応は有利に進行する。

< 反応工程式(ix) >

10



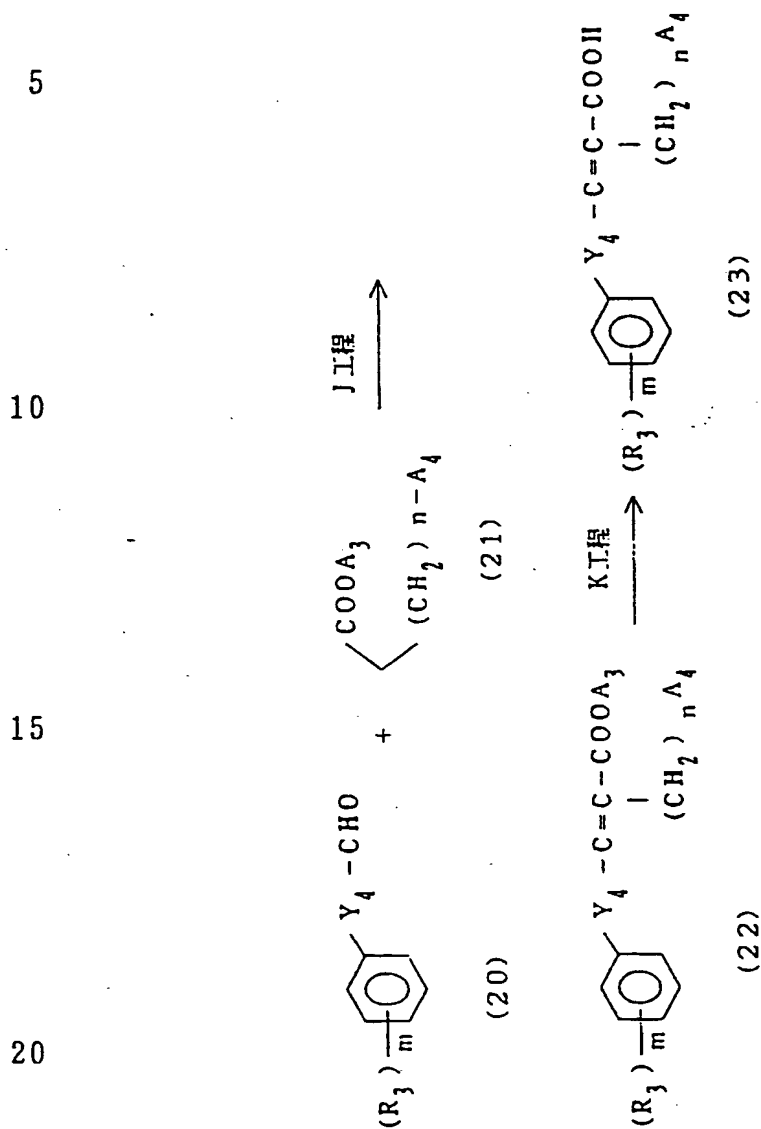
15

〔式中、 R_1 、 R_2 及び m_3 は前記に同じ。〕

一般式(17)で表される化合物を溶媒中、シアン化アルカリと反応させることにより、一般式(19)で表される化合物を得る。溶媒としては、ジメチルスルホキシド、
20 N,N-ジメチルホルムアミド、水などを単独または混合して用いることができる。反応は、一般式(17)で表される化合物に対し、シアン化カリウムまたはシアン化ナト

リウムを1.5～3倍当量程度用い、室温程度にて、12～24時間程度で反応は有利に進行する。

<反応工程式(x)>



- [式中、 R_3 、 m 及び n は前記に同じ。 A_3 は低級アルキル基若しくは β -メトキシエトキシメチル基又はメトキシメチル基を示す。 A_4 は、水素原子（但し、 n は0でない）、モノ又はジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、低級アルコキシ基、置換されていても良いフェニル基、ピリジル基又はチエニル基を、 Y_4 は単結合又は一般式 $-CH=C(Z)-$ （式中 Z は前記に同じ）で表される基を示す。]

(J工程)

- 10 一般式(20)で表される化合物と一般式(21)で表される化合物を溶媒中、塩基若しくは酸の存在下に反応させることにより、一般式(22)で表される化合物を得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、
15 エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類を例示できる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、カリウム-*t*-ブトキシド、ピペリジン、ピリジン等を例示できる。酸としては、例えば

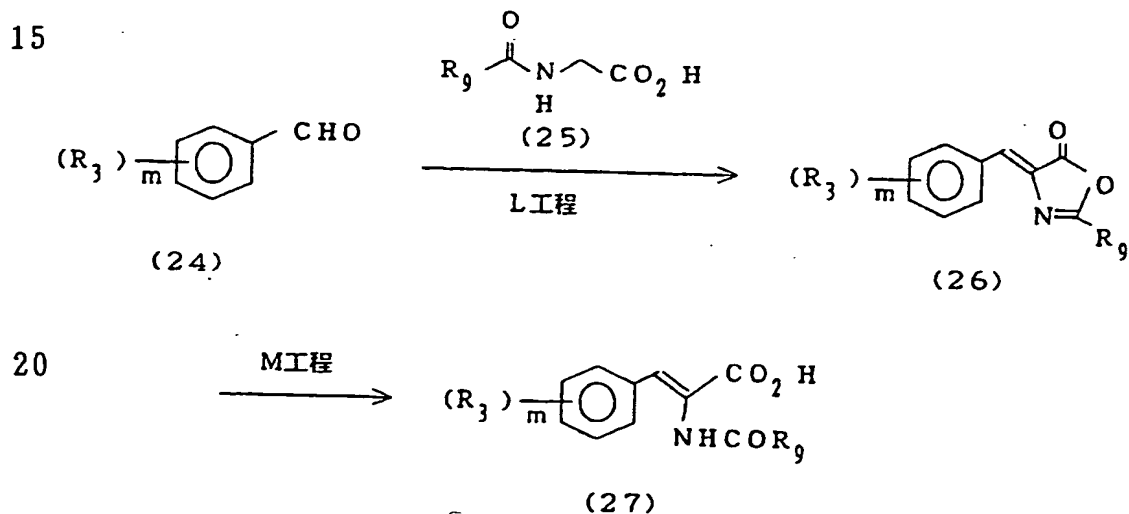
20 示できる。反応は、一般式(20)で表される化合物に対し、一般式(21)で表される化合物を1~1.5倍当量程度、塩基若しくは酸を0.1~2倍当量程度用いるのが

好ましい。反応温度は室温から溶媒の沸点程度で、反応時間は1～48時間程度で反応は有利に進行する。

(K工程)

反応工程式(iv)と同様に、一般式(22)で表される化合物をアルカリ加水分解することにより、一般式(23)で表される化合物を得る。また、 A_3 がβ-メトキシエトキシメチル基若しくはメトキシメチル基で表される化合物については、溶媒中酸触媒を用いて反応を行い、一般式(23)で表される化合物を得る。上記溶媒としては、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類を例示することができる。酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、塩酸、硫酸等を例示できる。

<反応工程式(xi)>



〔式中、 R_3 及び m は前記に同じ。 R_9 は低級アルキル基若しくはフェニル基を示す。〕

以下の L 工程及び M 工程ともに、*Synthesis*, 793 (1992) に記載の方法に従い製造できる。

5 (L 工程)

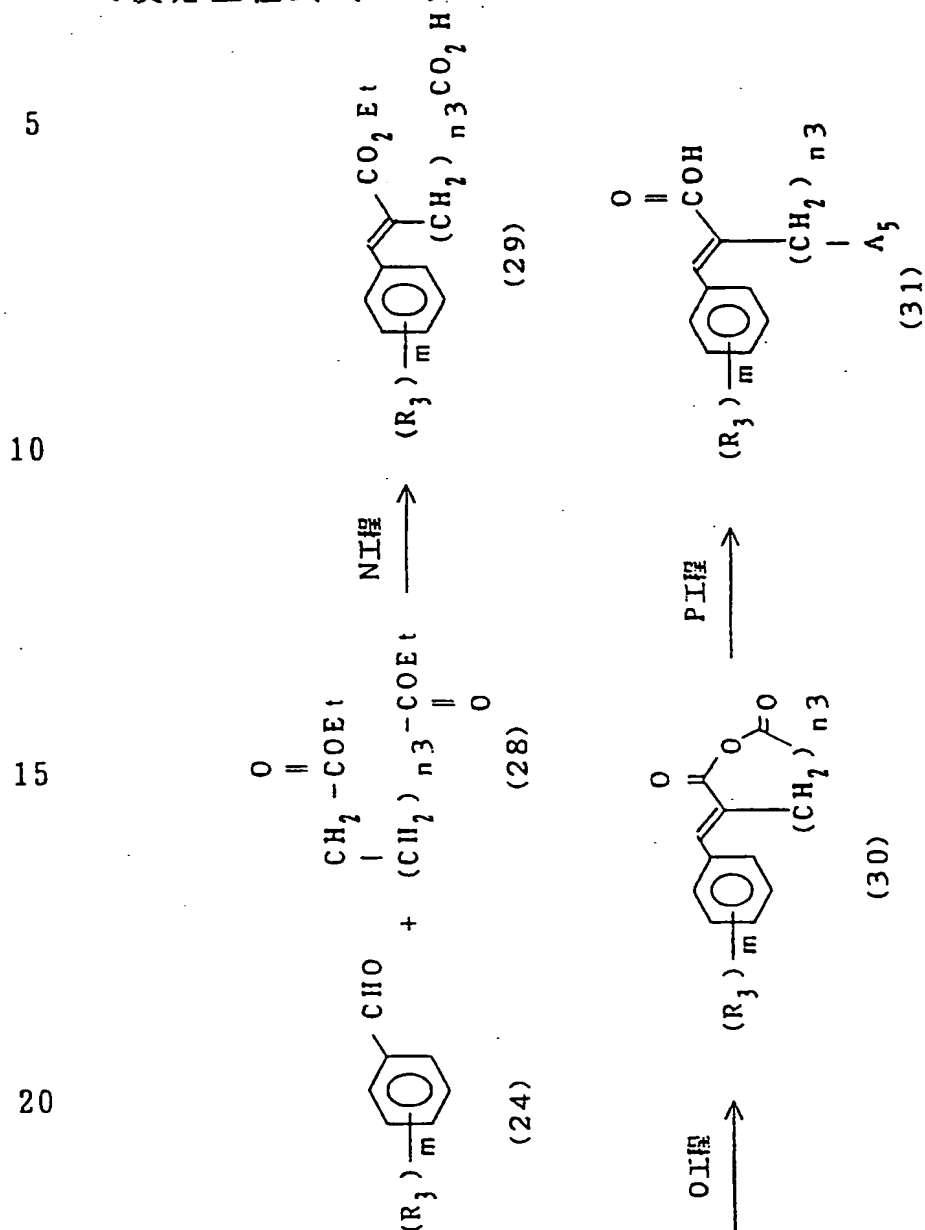
一般式 (24) で表される化合物と一般式 (25) で表される化合物を無水酢酸中酢酸ナトリウムの存在下に反応させることにより、目的の一般式 (26) で表される化合物を得る。反応は、一般式 (24) で表される化合物に対し、
10 し、一般式 (25) で表される化合物を 1 ~ 1.5 倍当量程度、酢酸ナトリウムを 1 ~ 1.5 倍当量程度、無水酢酸を 5 ~ 10 倍当量程度用いるのが好ましい。反応温度は 90 ~ 120 °C 程度で、反応時間は 2 ~ 8 時間程度で反応は有利に進行する。

15 (M 工程)

一般式 (26) で表される化合物をアセトン-水溶媒中酢酸ナトリウムの存在下に反応させるか、または 0.2 N 塩酸と反応させることにより、一般式 (27) で表される化合物を得る。反応は、一般式 (26) で表される化合物
20 に対し、酢酸ナトリウムの場合は 1 ~ 1.5 倍当量程度、0.2 N 塩酸の場合は一般式 (26) で表される化合物 1 mmol に対し 5 ~ 20 ml 用いるのが好ましい。反応温度

は溶媒の沸点付近で、反応時間は0.5～1.5時間程度で反応は有利に進行する。

<反応工程式 (xii)>



〔式中、 R_3 及び m は前記に同じ。 n_3 は 1 ～ 5 を示す。
 A_5 は低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基若しくはジまたはモノ低級アルキルカルバモイル基を示す。〕

(N工程)

- 5 一般式 (24) で表される化合物と一般式 (28) で表されるジエステルを溶媒中塩基の存在下に反応させることにより、一般式 (29) で表される化合物を得る。溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を例示できる。塩基としては、水素化ナトリウム、カリウム、 t -ブトキシド等を例示できる。反応は、一般式 (28) で表される化合物に対し、塩基を 1 ～ 2 倍当量程度用いるのが好ましい。反応温度は室温から溶媒の沸点付近であり、反応時間は 6 ～ 24 時間程度で反応は有利に進行する。
- 10
- 15

上記一般式 (28) で表されるジエステルとしては、例えばコハク酸ジエチル、グルタル酸ジエチル、アジピン酸ジエチル、ピメリン酸ジエチル等を例示できる。

(O工程)

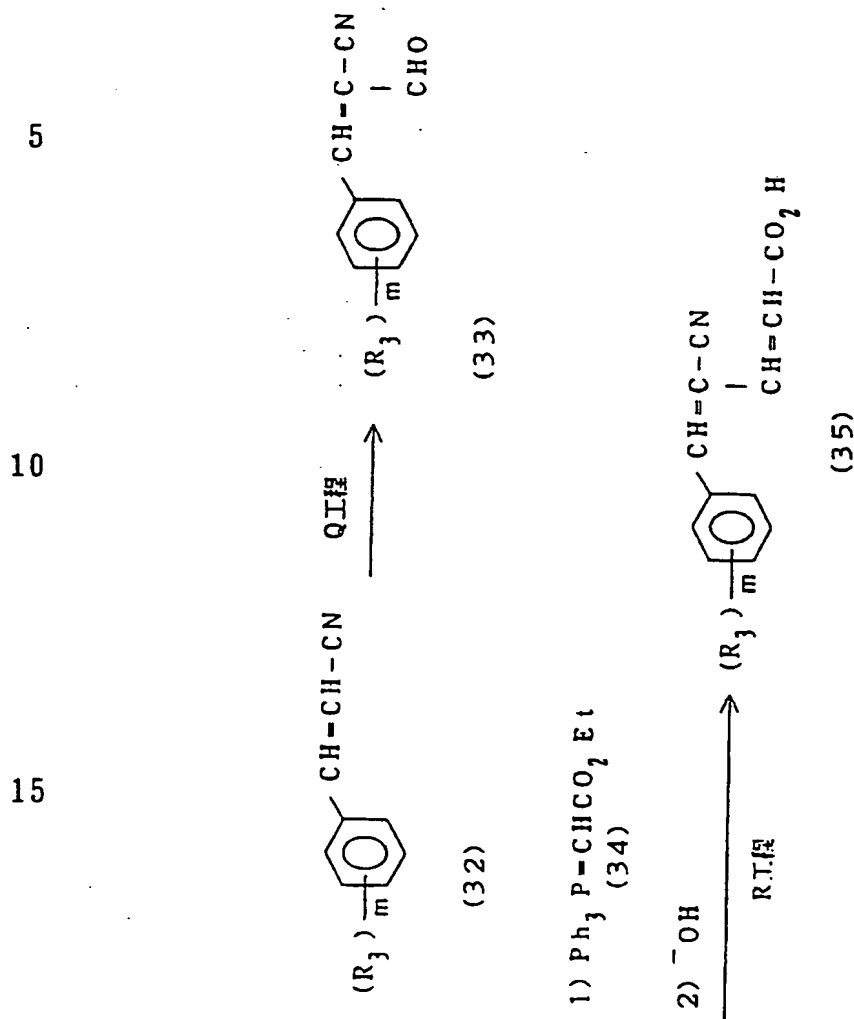
- 20 一般式 (29) で表される化合物を溶媒中縮合剤を用い、塩基およびジメチルアミン若しくはその塩酸塩の存在下に反応させることにより、一般式 (30) で表される化合物

を得る。上記溶媒、縮合剤及び塩基としては、例えば反応工程式 (i) で例示したものを挙げることができる。反応の試薬の割合、温度及び時間も同様に反応工程式 (i) に従うことで、反応は有利に進行する。

5 (P工程)

一般式 (30) で表される化合物に溶媒中アミン類を反応させるか、若しくは酸の存在下にアルコール類を反応させることにより、一般式 (31) で表される化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類を例示できる。アミン類としては、ガス状アンモニア、ガス状メチルアミン、ガス状ジメチルアミン、ガス状ジエチルアミン等を例示できる。アルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、sec-ブタノール、t-ブタノール等を例示できる。反応は、一般式 (30) で表される化合物に対し、アミン類若しくはアルコール類を等量～過剰量用いるのが好ましい。反応温度は氷冷下から室温付近で、反応時間は1～24時間程度で反応は有利に進行する。

< 反応工程式 (xiii) >



20 (式中、 R_3 及び m は前記に同じ。)

(Q工程)

一般式 (32) で表される化合物を溶媒中塩基と反応さ

せた後、親電子試剤と反応させることにより、一般式（33）で表される化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を例示できる。

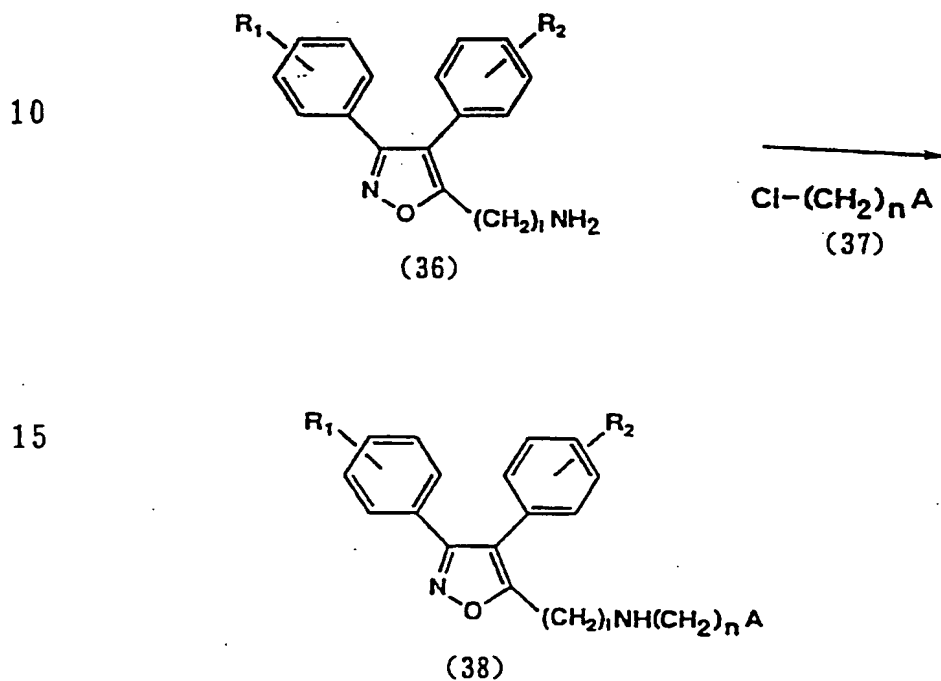
- 5 塩基としては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムテトラメチルピペリジドを例示できる。親電子試剤としては、例えばギ酸メチル、ギ酸エチル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン等を
- 10 例示することができる。反応は、一般式（32）で表される化合物に対し、塩基を1～2倍当量、親電子試剤を1～2倍当量用いるのが好ましい。反応温度は-78℃～-50℃程度で、反応時間は一般式（32）の化合物と塩基との反応に30～60分間程度、親電子試剤との反応に1～
- 15 2時間程度で反応は有利に進行する。

（R工程）

- 一般式（33）で表される化合物を、溶媒中、カルボエトキシメチレントリフェニルホスホラン（34）と反応させることにより、一般式（35）で表される化合物のエチル
- 20 ルエステル体を得る。これをアルカリ加水分解することにより、一般式（35）で表される化合物を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、

例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類を例示できる。反応は、一般式(33)で表される化合物に対し、化合物(34)を1～5倍当量程度用いるのが好ましく、反応温度は氷冷下から室温程度、反応時間は12～48時間程度で反応は有利に進行する。

<反応工程式(xiv)>



[式中、R₁、R₂、l、n及びAは前記に同じ。]

一般式(36)で表される化合物を、溶媒中ω-塩化化

合物（３７）と、必要により塩基の存在下に反応させることにより、一般式（３８）で表される化合物のエチルエステル体を得る。上記溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばエチルエーテル、テトラ
5 ヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類を例示できる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等を例示できる。反応は、一般式（３６）で表される化合物に対し、 ω -塩
10 化化合物（３７）を０．５～１倍当量程度、塩基は１～２倍当量程度用いるのが好ましく、反応温度は室温から溶媒の沸点付近で、反応時間は１～８時間程度で反応は有利に進行する。

上記反応工程式（i）～（xiv）で得られた化合物は、濃縮、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常分野
15 野で用いられる手段により単離精製される。

本発明の化合物を医薬として用いるに当たっては、予防または治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、外用剤（例えばパップ剤、テープ剤等の貼付剤、軟膏剤、クリー
20 ム剤、ローション等）などのいずれでも良く、これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

- 経口用固型製剤を調製する場合は、本発明化合物に賦形剤、必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味剤、矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。その
- 5 ような添加剤としては、当該分野で一般的に使用されるものでよく、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等を、結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デ
- 10 ンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等を、崩壊剤としては乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、
- 15 炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑沢剤としては精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等を、矯味剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。
- 20 経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に矯味剤、緩衝剤、安定化剤、矯臭剤等を加えて常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができ

る。この場合の矯味剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

- 5 注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等
10 が挙げられる。安定化剤としてはピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA、チオグリコール酸、チオ乳酸等が挙げられる。局所麻酔剤としては塩酸プロカイン、塩酸リドカイン等が挙げられる。

- 坐剤を調製する場合には、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えばポリエチレングリコール、ラ
15 ノリン、カカオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、さらに必要に応じてツイーン（登録商標）のような界面活性剤等を加えた後、常法により製造することができる。

- 軟膏剤を調製する場合には、本発明化合物に通常使用さ
20 れる基剤、安定剤、湿潤剤、保存剤等が必要に応じて配合され、常法により混合、製剤化される。基剤としては、流動パラフィン、白色ワセリン、サラシミツロウ、オクチル

ドデシルアルコール、パラフィン等が挙げられる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

- 貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に前記軟膏、
- 5 クリーム、ゲル、ペースト等を常法により塗布すれば良い。
- 支持体としては、綿、スフ、化学繊維からなる織布、不織布や軟質塩化ビニル、ポリエチレン、ポリウレタン等のフィルムあるいは発泡体シートが適当である。

- 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物
- 10 の量は、これを適用すべき患者の症状により或いはその剤型等により一定ではないが、一般に投与単位形態当たり経口剤では約1～1000mg、注射剤では約0.1～500mg、坐剤では約5～1000mgとするのが望ましい。
- また、上記投与形態を有する薬剤の1日当たりの投与量は、
- 15 患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、通常成人1日当たり約0.1～5000mg、好ましくは約1～1000mgとすれば良く、これを1回または2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

実 施 例

- 20 以下、本発明の実施例を示す。尚、第1表には本発明化合物の構造式並びに物性値を示した。表中、元素分析値の項は上段が実測値、下段が理論値を示す。

実施例 1

a) 5-(2-アミノエチル)-3,4-ビス(4-メ
トキシフェニル)イソオキサゾール 1.2 g (3.70 mmol)、 α -エトキシカルボニル-3,5-ジメトキシ
5 -4-ヒドロキシケイヒ酸 1.07 g (3.61 mmol)
のN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)溶液に、1-
ヒドロキシベンゾトリアゾール 670 mg (4.38 mmol)、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド 900 mg (4.36 mmol)を加え、室温下42時間攪拌
10 した。酢酸エチル 50 mlを加え析出晶を濾去、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、化合物1を1.1 g(収率50.6%)得た。

15 b) 5-(2-アミノエチル)-3,4-ビス(4-メ
トキシフェニル)イソオキサゾールの合成

t e r t -ブタノール 430 ml中に、デオキシアニソ
イン 128 g、カリウム t e r t -ブトキシド 67.3 g
及びメチル 3-メトキシアクリレート 116 gを加え、7
20 0℃にて3時間攪拌した。反応終了後、反応混合物にn-
ヘキサンを加え、室温下放置した。析出物を濾取し、酢酸
エチル 1000 mlと3N-硫酸 300 mlを加えて溶解した

後、有機層を分取し、有機層を3N-硫酸、飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、メチル4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-3-ペンテノエートを油状物として153 g (収率90%) 得た。

メチル4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-3-ペンテノエート24.5 g 及び塩酸ヒドロキシルアミン51.5 g をメタノール650 ml、水72 ml 中、23 時間加熱還流した。この時、反応液に炭酸水素ナトリウム0.9 当量を反応の進行に合わせて分割して加えた。反応終了後、メタノールを減圧留去した。残渣に水及び酢酸エチルを加えて溶解し、有機層を分取し、飽和食塩水で洗淨、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) にて分離精製し、メチル5-ヒドロキシイミノ-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-3-ペンテノエートを油状物として23 g (収率90%) 得た。

メチル5-ヒドロキシイミノ-4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-3-ペンテノエート3.7 g を酢酸40 ml 中、酢酸コバルト4水和物0.4 g 存在下、空気を通気させ60℃にて24 時間加熱攪拌した。反応後、3N-硫

酸を加えて酢酸エチルにて抽出後、有機層を飽和炭酸カリウム溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝
5 1：1）にて分離精製し、5-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾールを3.3 g（収率90%）得た。

5-メトキシカルボニルメチル-3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾール5 gをメタノール20
10 mlに懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム5.9 gを加え、氷冷下1時間攪拌した。1N-塩酸を少しずつ加え酸性とした後、酢酸エチル80 mlで抽出し、1N-塩酸20 ml、水20 mlで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、5-（2-ヒドロキシエチル）-3, 4-ビス
15 （4-メトキシフェニル）イソオキサゾールを4.5 g（収率98%）得た。

5-（2-ヒドロキシエチル）-3, 4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾール1.3 g、トリフェニルホスフィン1.1 g、フタルイミド600 mgの乾燥テトラヒドロフラン溶液15 mlに窒素雰囲気、氷冷下にアゾジカルボン酸ジエチル0.62 mlを加え、20.5時間攪拌
20 した。反応液にジエチルエーテル150 mlを加えて抽出し、

水 30 ml で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、フタルイミド体 1.5 g を得た。これをエタノール 15 ml に懸濁し、
5 ヒドラジン水和物 165 mg を加え、室温下 40.5 時間攪拌した。析出晶を濾去し、エタノール 10 ml で洗浄し、母液と合わせて減圧下濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%メタノール／クロロホルム）で精製し、
10 フェニル）イソオキサゾールを 600 mg（収率 46%）得た。

c) α -エトキシカルボニル-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸の合成

3, 5-ジメトキシ-4-(β -メトキシエトキシ)メ
15 トキシベンズアルデヒド 1 g (3.70 mmol)、 β -メトキシエトキシメチル-エチルマロネート 815 mg (3.70 mmol) をベンゼン 20 ml に溶解し、ピペリジン 0.2 ml (2.02 mmol) を加え 140℃ で約 5 時間攪拌した。

20 減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：0.5～1）で精製した。得られたオイル状物質をテトラヒドロフラン 2

0 mlに溶解し、濃塩酸5滴を加え、室温下約48時間攪拌した。反応液に酢酸エチル30 mlを加え、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、目的とする α -エトキシ-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を830 mg (収率75.7%) 得た。

(実施例2)

a) 実施例1 a) で用いた α -エトキシカルボニル-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸に代えて α -シアノ-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を用い、化合物2を得た。

b) α -シアノ-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸の合成

シリンガルデヒド2 g (11.0 mmol)、シアノ酢酸エチル1.2 ml (11.3 mmol) のエタノール30 ml溶液にピペリジン2 mlを加え室温下16時間攪拌した。減圧下溶液を留去し、1 N塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチル200 mlで抽出した。有機層を水洗後、減圧下濃縮し、析出晶をエタノールで洗浄した。これをテトラヒドロフラン、メタノール(30 ml、20 ml) 混合液に溶解し、水酸化カリウム水溶液(3.0 g / 30 ml) を加え、室温下1.5時間攪拌した。反応液に水100 ml及び酢酸エチル50 mlを加え分層した。水層を濃塩酸で酸性とし、析出

晶を濾取し、目的の α -シアノ-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を1.4 g (収率51.1%)得た。

(実施例3)

a) 5-(2-アミノエチル)-3, 4-ビス(4-メ
5 トキシフェニル)イソオキサゾール500 mg (1.54 mmol)、 α -メトキシメチル-3, 5-ジメトキシ-4-
(β -メトキシエトキシ)メトキシケイヒ酸550 mg
(1.54 mmol)の乾燥塩化メチレン溶液25 mlに、
氷冷下4-ジメチルアミノピリジン22 mg (0.18 mmol)及びN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド3
10 80 mg (1.84 mmol)を加え、室温に戻して約40
時間攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチル30 mlを加え、
不溶物を濾去、減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマト
グラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、
15 得られたオイル状物質をメタノール20 mlに溶解し、p-
トルエンスルホン酸・1水和物少量を加え、室温下17時
間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製
し、化合物3を421 mg (47.6%)得た。

20 b) α -メトキシメチル-3, 5-ジメトキシ-4-
(β -メトキシエトキシ)メトキシケイヒ酸の合成

氷冷下、水素化ナトリウム(666 mg)のテトラヒドロ

フラン (15 ml) 溶液に、3-メトキシプロピオン酸メチル 2.6 g (22.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を加え、続いて 3, 5-ジメトキシ-4-(β -メトキシエトキシ)メトキシベンズアルデヒド 3 g (11.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を加え、室温に戻して約 17 時間攪拌した。水を加え、酢酸エチル 60 ml で抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去し、得られたオイル状物質をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水酸化カリウム水溶液 (740 mg / 5 ml) を加え、室温下 21 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水 40 ml を加え酢酸エチル 30 ml で洗浄後、水層を酢酸で中和し、塩化メチレン 60 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、目的とする α -メトキシメチル-3, 5-ジメトキシ-4-(β -メトキシエトキシ)メトキシケイヒ酸を 2.5 g (収率 63.2%) 得た。

(実施例 4)

実施例 3 で用いた 3-メトキシプロピオン酸メチルに代えて吉草酸エチルを用い、同様にして化合物 4 を得た。

20 (実施例 5 ~ 12)

実施例 2 と同様にして、化合物 5 ~ 12 を得た。

(実施例 13)

a) 5-(3-アミノプロピル)-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソキサゾールを、 α -N,N-ジメチルカルバモイル-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を用い、実施例1a)と同様にして、化合物
5 13を得た。

b) 5-(3-アミノプロピル)-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソキサゾールの合成

デオキシアニソインケトオキシム18gをテトラヒドロ
フラン180mlに溶解し、窒素雰囲気下0℃でn-ブチル
10 リチウム94ml(1.6M)を滴下した。30分後、無水
コハク酸8.2gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴
下し、3時間攪拌した。1N-塩酸で酸性とした後、酢酸
エチル100mlで抽出した。酢酸エチル層を1N-水酸化
ナトリウム水溶液50mlで2回抽出し、水層を濃塩酸で酸
15 性とした後、酢酸エチル100mlで抽出した。残渣をメタ
ノール80mlに溶解し、濃硫酸数滴を加え、室温下12時
間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸エチル
100mlに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50ml、
飽和食塩水50mlで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥
20 し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィー(クロロホルム)で精製した。得られた3,4-
ビス-(4-メトキシフェニル)-イソキサゾール-5

ープロピオン酸をメタノール1000mlに懸濁し、濃硫酸0.5mlを加え室温下24時間攪拌した。析出晶を濾取し、3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソキサゾール-5-プロピオン酸メチルを13.5g(収率52.0%)
5 得た。以下、実施例1b)と同様にして目的とする5-(3-アミノプロピル)-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソキサゾールを2.8g(収率23.4%)得た。

c) α -N,N-ジメチルカルバモイル-3,5-ジメ
10 トキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸の合成

シリंगाアルデヒド8.1g(44.5mmol)、 α -ジメチルカルバモイル酢酸エチル7.2g(44.4mmol)、ピペリジン6.6ml(66.7mmol)のエタノール150ml溶液を110℃で約12時間攪拌した。
15 減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=2~4%)にて精製し、得られたオイル状化合物をテトラヒドロフラン50mlに溶解し、水酸化カリウム水溶液(4.3g/10ml)を加え室温下に約15時間攪拌した。酢酸エチル50mlを加え、水10
20 0mlで抽出し、水層を濃塩酸で酸性とし、塩化メチレン120mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、目的の α -ジメチルカルバモイ

ルー 3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を 4.6 g (収率 35%) 得た。

(実施例 14)

200 mg (0.33 mmol) の化合物 1 をテトラヒドロフランとメタノールの混液 (5 ml、5 ml) に溶解し、水酸化カリウム水溶液 (65 mg/3 ml) を加え、室温下に約 67 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml を加え、1 N 水酸化ナトリウム 30 ml で抽出し、水層を濃塩酸で酸性とし、塩化メチレン 60 ml で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮乾固し、化合物 14 を 106 mg (収率 55.9%) 得た。

(実施例 15)

205 mg (0.36 mmol) の化合物 14、p-トルエンスルホニルクロリド 75 mg (0.39 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、氷冷下トリエチルアミン 0.05 ml (0.36 mmol) を加え攪拌した。2 時間後、アンモニアガスをバブリングし (30 分間)、室温に戻して 12 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製し、ヘキサン-エタノールから再結晶し、化合物 15 を 23 mg (収率 11%) 得た。

(実施例 16)

a) α -メトキシカルボニルメチルー3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を用い、実施例1と同様にして化合物16を得た。

b) α -メトキシカルボニルメチルー3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸の合成

シリंगाアルデヒド3.6g、コハク酸ジエチル5mlをテトラヒドロフラン60mlに溶解し、カリウムt-ブトキシド4.9gを加え、24時間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、6N塩酸を加え酸性とし、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、 α -カルボキシメチルー3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸エチルエステルを3g（収率48%）得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解し、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド2.1gを加え、室温下に30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、不溶物を濾取し、メタノール洗浄後乾燥し、酸無水物体2g（収率80%）を得た。

これをメタノール10mlに懸濁し、濃硫酸0.2mlを加え室温下に24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し酢酸エチル50mlで抽出し、飽和食塩水洗浄後、無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥した。減圧下濃縮乾固することにより目的の α -メトキシカルボニルメチル-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸 2 g (収率 90%) を得た。

(実施例 17)

5 a) α -ジメチルカルバモイルメチル-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を用い、実施例 1 a) と同様にして化合物 17 を得た。

b) α -ジメチルカルバモイルメチル-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸の合成

10 実施例 16 b) と同様にして得た α -[(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ)ベンジリデン]無水コハク酸 1 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、ジメチルアミンガスを氷冷下にバブリングした。30 分後不溶物を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄し、目的の α -ジメチルカルバ
15 モイルメチル-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸 0.9 g (収率 70%) を得た。

(実施例 18)

a) α -N-アセチルアミノ-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を用い、実施例 1 と同様にして化合物 18 を得た。
20

b) α -N-アセチルアミノ-3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸の合成

シリンガルデヒド 1.8 g (9.88 mmol)、N-アセチルグリシン 1.4 g (12.0 mmol)、酢酸ナトリウム 1 g (12.2 mmol)、無水酢酸 5 ml を 120℃、6 時間攪拌した。析出物を水洗後エタノールで洗い減圧下乾燥した。これに 0.1 N 塩酸 80 ml を加え、90℃で 1 時間攪拌した。析出晶を水洗後アセトンで洗い、目的とする α -N-アセチルアミノ-3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイヒ酸を 880 mg (収率 31.7%) 得た。

10 (実施例 19)

実施例 18 と同様にして化合物 19 を得た。

(実施例 20)

a) 5-シアノメチル-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール 200 mg (0.62 mmol)、3,5-ジメトキシ-4-(β -メトキシエトキシ)メトキシベンズアルデヒド 170 mg (0.63 mmol)、
15 ピペリジン 2 ml、エタノール 10 ml を 120℃で 17 時間攪拌した。酢酸エチル 80 ml で抽出し、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラム
20 クロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2~1:1) にて精製し、得られたオイル状化合物をメタノール 20 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸 1 水和物少量を加え、

室温下 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をエタノールから再結晶し、化合物 20 を 124 mg (収率 41.3%) 得た。

b) 5-シアノメチル-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル) イソオキサゾールの合成

デオキシアニソインケトオキシム 10 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、窒素雰囲気下、10℃以下で 1.6 モルの *n*-ブチルリチウム 49 ml を滴下した。1 時間後、クロロ無水酢酸 7.8 g のテトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下し、1.5 時間攪拌した。この溶液に濃硫酸 30 ml を加え、室温下 11.5 時間攪拌した。酢酸エチル 200 ml を加え、水 50 ml で 3 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、5-クロロメチル-3,4-ビス(4-メトキシフェニル) イソオキサゾール 3.8 g (収率 32%) を得た。

5-クロロメチル-3,4-ビス(4-メトキシフェニル) イソオキサゾール 500 mg をジメチルスルホキシド (3 ml) と水 (1 ml) の混合溶媒に溶解し、シアン化カリウム 122 mg を加え室温下 18 時間攪拌した。酢酸エチル 80 ml を加え、水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、目的の5-シアノメチル-3,4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾールを210mg（収率43.1%）得た。

（実施例21）

- 5 3,4-ビス（4-メトキシフェニル）イソオキサゾール-5-酢酸メチルエステル10g、バニリン4.4g、
 ピペリジン25ml、エタノール40mlを19時間加熱還流し、放冷後、減圧下に濃縮した。酢酸エチル250mlを加え、水洗し、1N塩酸洗浄の後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
10 グラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて精製し、得られた物質をメタノール10mlに溶解し、水酸化カリウム水溶液（1.1g、1.0ml）を加え、室温下に11時間攪拌した。減圧下に濃縮し、酢酸エチルを30ml、水7
15 0mlを加え分配した。水層を濃塩酸で酸性とし、塩化メチレン80mlで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮乾固し、化合物21を5.3g（収率39.6%）得た。

（実施例22）

- 20 a) 5-〔2-（N-メトキシカルボニルメチル）アミノエチル〕-3,4-ビス-（4-メトキシフェニル）イソオキサゾールを用い、実施例1a）と同様にして化合物

22を得た。

b) 5-[2-(N-メトキシカルボニルメチル)アミノエチル]-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾールの合成

- 5 5-(2-アミノエチル)-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール3.1gのベンゼン(20ml)溶液に、ブromo酢酸メチル0.44mlを加え4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、5-[2-(N-メトキシカルボニルメチル)アミノエチル]-3,4-ビス-(4-メトキシフェニル)イソオキサゾール2g(収率52.7%)を得た。
- 10

(実施例23)

- 化合物22を用い、実施例14と同様にして化合物23
- 15 を得た。

(実施例24)

- a) γ -シアノ- δ -(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ)フェニル-2,4-ペンタジエン酸を用い、実施例1a)と同様にして化合物24を得た。
- 20 b) γ -シアノ- δ -(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ)フェニル-2,4-ペンタジエン酸の合成

窒素雰囲気下-70℃以下でジイソプロピルアミン0.

9 mlのテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に、*n*-ブチル
リチウム 4.0 ml (1.6 M) を加えた。15 分後 3, 5-
ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモニトリル 1.24
g のテトラヒドロフラン溶液 (8 ml) を -60 °C 以下で加
え、1 時間攪拌した。ギ酸エチル 0.7 ml を加え、更に 1
時間攪拌した。1 N 塩酸を加え室温に戻し、酢酸エチル 2
50 ml で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下
濃縮した。析出晶をエタノール洗浄し、 α -ホルミル-3,
5-ジメトキシ-4-ヒドロキシシンナモニトリル 43
0 mg (収率 43.6%) 得た。これをテトラヒドロフラン
20 ml に溶解し、カルボエトキシメチレントリフェニルホ
スホラン 3.2 g を加え、約 32 時間室温にて攪拌した。
減圧下濃縮し、エチルエーテル 80 ml を加え水、1 N 塩酸
の順で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃
縮した。析出晶をエタノールで洗い、 γ -シアノ- δ -
(3, 5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ) フェニル-2,
4-ペンタジエン酸エチルエステル 320 mg (収率 57.
3%) を得た。これをテトラヒドロフラン 8 ml 及びメタノ
ール 10 ml の混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム水溶液
(140 mg / 5 ml) を加え、室温下に約 48 時間攪拌した。
減圧下濃縮し、水 70 ml を加え、酢酸エチル洗浄後、濃塩
酸で酸性とした。水層を酢酸エチル 200 ml で抽出し無水

硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、目的の
γ-シアノ-δ-(3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシ)
フェニル-2,4-ペンタジエン酸190mg(収率65.
1%)を得た。

5 (実施例25)

150mgの化合物2を塩化メチレン10mlに溶解し、氷
冷下ピリジン0.03ml、クロロギ酸エチル0.03mlを
加え5分間攪拌した。反応液を塩化メチレン30mlで稀釈
し、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧
10 下に溶媒を留去し、残渣をトルエンから再結晶し、化合物
25を117mg(収率69.0%)得た。

(実施例26~29)

実施例25と同様にして化合物26~29を得た。

(実施例30)

15 化合物8(300mg)をN,N-ジメチルホルムアミド
3mlに溶解し、N-tert-ブトキシカルボニルグリシン95
mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール90mg、N,N-
ジシクロヘキシルカルボジイミド121mgを加え、室温下
に48時間攪拌した。酢酸エチル50mlを加え析出晶を濾
20 去、有機層を水洗した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン:酢酸エチル=1:10)にて精製し、エタ

ノールから再結晶して、化合物 30 を 50 mg (収率 13%)
得た。

(実施例 31)

化合物 30 (40 mg) を酢酸エチル 5 ml に溶解し、4 N
5 塩酸 / 酢酸エチル 0.5 ml を加え、室温下に 15 時間攪拌
した。析出晶を濾取し、化合物 31 を 20 mg (収率 54.
6%) 得た。

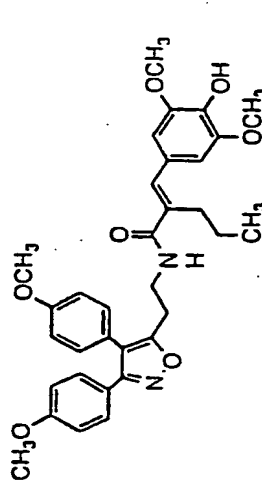
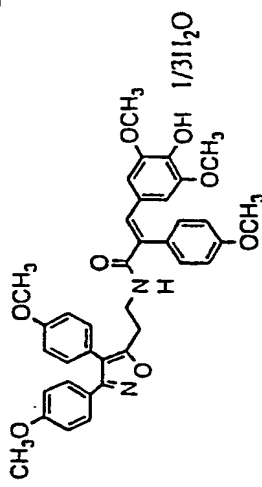
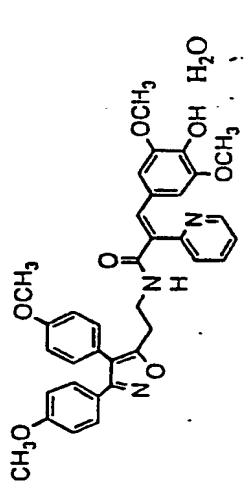
結果を第 1 表に示す。

10

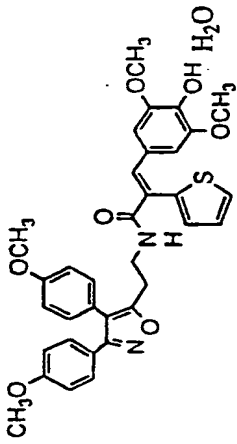
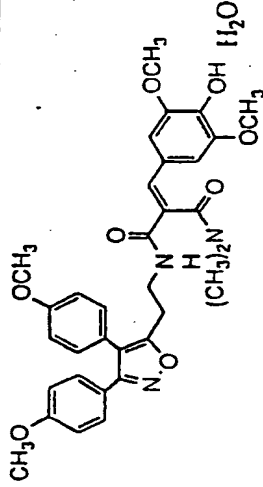
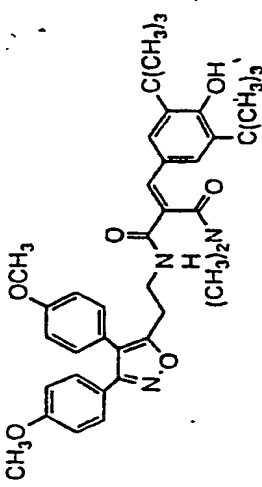
15

20

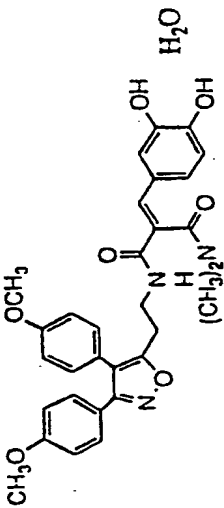
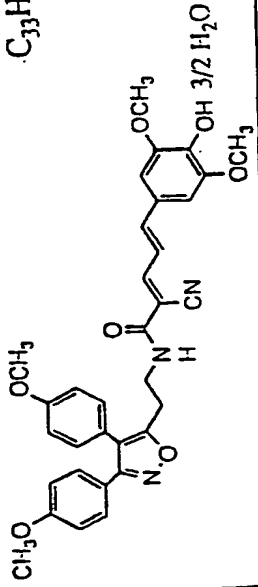
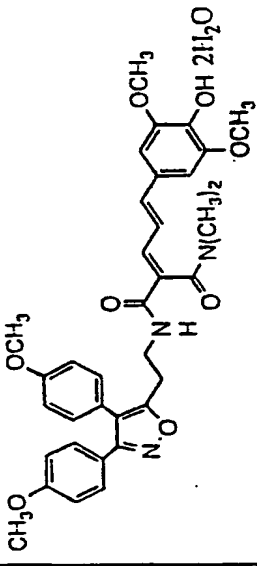
第 1 表 (続 き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
4	 $C_{33}H_{36}N_2O_7 \cdot H_2O$	アモルファス	67.30 6.26 4.68 67.10 6.48 4.74
5	 $C_{37}H_{36}N_2O_8 \cdot 1/3 H_2O$	アモルファス	69.08 6.00 4.64 69.15 5.75 4.36
6	 $C_{35}H_{33}N_3O_7 \cdot H_2O$	アモルファス	67.43 5.69 6.69 67.19 5.64 6.72

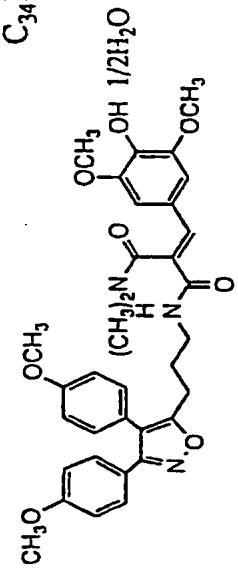
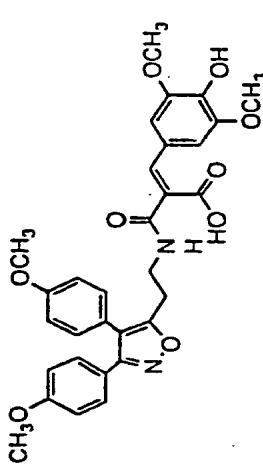
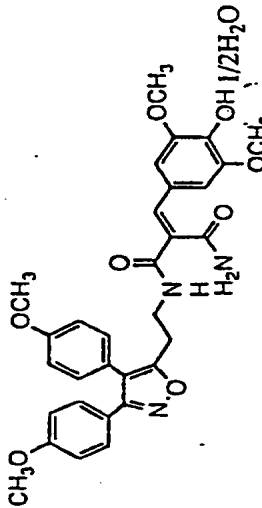
第 1 表 (続 き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
7	 $C_{34}H_{32}N_2O_7S \cdot H_2O$	アモルファス	64.52 5.36 4.48 64.75 5.43 4.44
8	 $C_{33}H_{35}N_3O_8 \cdot H_2O$	アモルファス	64.32 6.17 6.34 63.96 6.02 6.78
9	 $C_{39}H_{47}N_3O_6$	203.5-204	71.43 7.47 6.31 71.64 7.25 6.43

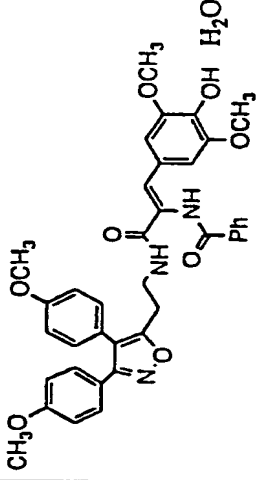
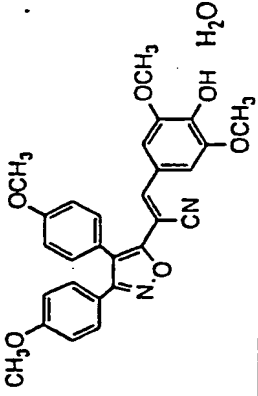
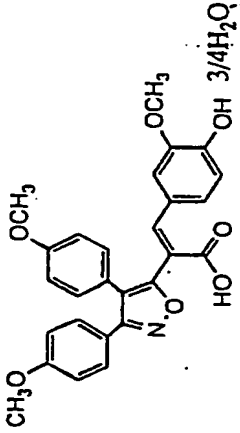
第1表 (続き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
10	 $C_{31}H_{31}N_3O_7 \cdot H_2O$	148.5-150	64.65 5.59 7.20 64.69 5.78 7.30
11	 $C_{33}H_{31}N_3O_7 \cdot 3/2 H_2O$	アモルファス	65.00 5.35 6.61 65.12 5.63 6.90
12	 $C_{35}H_{37}N_3O_8 \cdot 2H_2O$	アモルファス	63.57 5.81 6.21 63.33 6.23 6.36

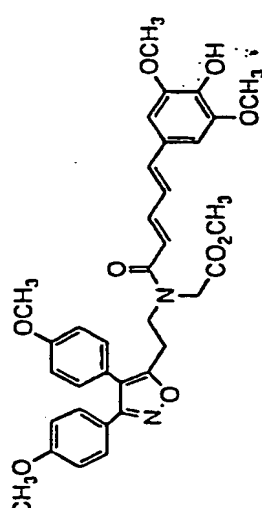
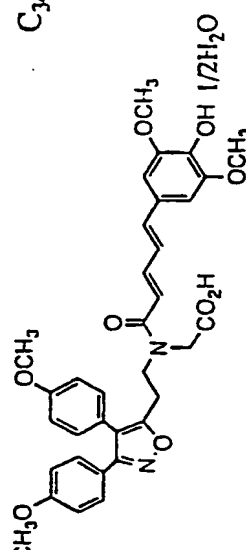
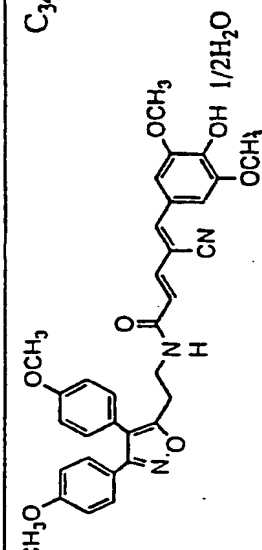
第1表 (続き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
13	 $C_{34}H_{37}N_3O_8 \cdot 1/2H_2O$	アモルファス	65.14 6.27 6.69 65.37 6.13 6.73
14	 $C_{31}H_{30}N_2O_9$	アモルファス	63.79 5.72 4.62 63.80 5.35 4.80
15	 $C_{31}H_{31}N_3O_8 \cdot 1/2H_2O$	174.5- 175.5	63.93 5.56 7.09 63.91 5.54 7.21

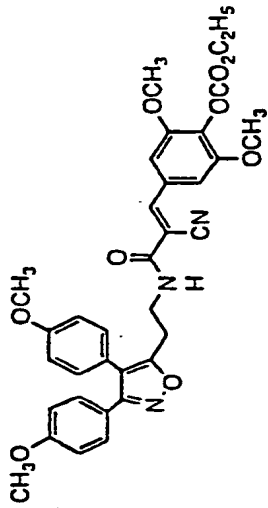
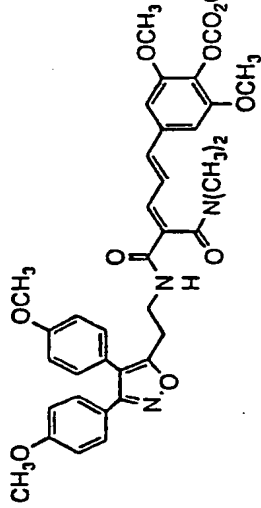
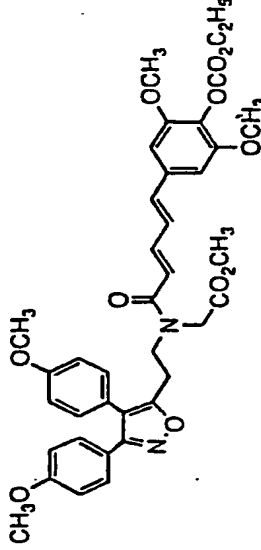
第1表 (続き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
19	 $C_{37}H_{35}N_3O_8 \cdot H_2O$	アモルファス	66.26 5.51 6.12 66.55 5.58 6.29
20	 $C_{28}H_{24}N_2O_6 \cdot H_2O$	95-97	66.81 5.02 5.32 66.92 5.22 5.57
21	 $C_{27}H_{23}NO_7 \cdot 3/4H_2O$	アモルファス	66.39 5.30 2.76 66.59 5.07 2.88

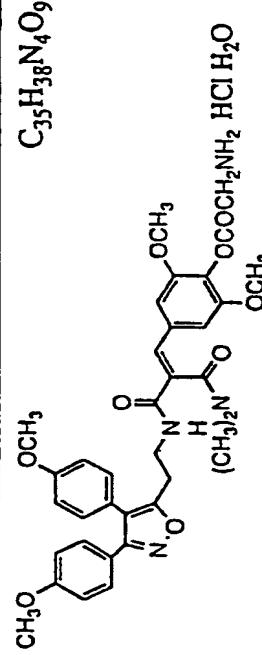
第1表 (続き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
22	 $C_{35}H_{36}N_2O_9$	アモルファス	67.03 5.96 4.43 66.80 5.77 4.45
23	 $C_{34}H_{34}N_2O_9 \cdot 1/2H_2O$	アモルファス	65.43 5.94 4.71 65.47 5.65 4.49
24	 $C_{34}H_{34}N_2O_9 \cdot 1/2H_2O$	アモルファス	65.43 5.94 4.71 65.47 5.65 4.49

第 1 表 (続 き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
25	 $C_{34}H_{33}N_3O_9$	176-176.5	65.17 5.38 6.67 65.06 5.30 6.69
26	 $C_{38}H_{41}N_3O_{10} \cdot 1/2H_2O$	アモルファス	64.30 6.13 5.54 64.39 5.97 5.92
27	 $C_{38}H_{40}N_2O_{11}$	アモルファス	64.97 5.75 3.99 65.13 5.75 3.99

第1表 (続き)

番号	構造式 及び 分子式	融点 (°C)	元素分析値(%) (C H N)
31	 <p>$C_{35}H_{38}N_4O_9 \cdot HCl \cdot H_2O$</p>	アモルファス	58.84 5.70 7.78 58.94 5.79 7.86
	余白		
	余白		

第 1 表 (続 き)

番号	¹ H-NMR(溶媒)
1	(CDCl ₃) 1.29(t,3H),2.99-3.07(m,2H),3.69-3.78(m,2H),3.80 (s,3H),3.83(s,3H),3.83(s,3H),4.22-4.30(q,2H),5.77 (s,1H),6.09-6.13(m,1H),6.81-6.94(m,6H),7.04-7.08 (m,2H),7.33-7.36(m,2H),7.62(s,1H)
2	(DMSO-d ₆) 2.97(m,2H),3.48-3.53(m,2H),3.72(s,3H), 3.50(s,3H),3.80(s,6H),6.91-6.95(m,4H),7.13-7.16 (m,2H),7.28-7.35(m,4H),7.97(s,1H),8.40-8.43(m,1H)
3	(CDCl ₃) 3.03-3.08(m,2H),3.42(s,3H),3.72-3.77(m,2H),3.80 (s,3H),3.81(s,3H),3.89(s,6H),4.24(s,2H),5.65(s,1H) 6.63(s,2H),6.81-6.93(m,4H),7.06-7.13(m,3H),7.35- 7.41(m,2H),7.66(s,1H)
4	(CDCl ₃) 0.95(t,3H),1.53(m,2H),2.48(m,2H),3.06(m,2H),3.73 (m,2H)3.79(s,3H),3.81(s,3H),3.87(s,6H),5.62(s,1H) 6.20(m,1H),6.54(s,2H),6.81-7.38(m,8H)
5	(CDCl ₃) 2.99(t,2H),3.53-3.83(m,17H),5.76(br,1H),6.27(s,2H) 6.82-7.04(m,8H),7.14(d,2H),7.36(d,2H),7.69(s,1H)
6	(CDCl ₃) 3.00(m,2H),3.61(s,6H),3.69-3.87(m,8H),6.25(s,2H) 6.80-7.66(m,11H),7.84(s,1H),7.91(br,1H),8.69(m,1H)

第 1 表 (続 き)

番号	$^1\text{H-NMR}$ (溶媒)
7	(CDCl_3) 3.01(t,2H),3.66-3.71(m,8H),3.80(s,3H),3.81(s,3H) 6.04(br,1H),6.37(s,2H),6.81-7.47(m,11H),7.84(s,1H)
8	(DMSO- d_6) 2.73(s,3H),2.94(m,2H),2.95(s,3H),3.46(m,2H),3.72 (s,6H),3.75(s,3H),3.77(s,3H),6.72(s,2H),6.92-6.98 (m,4H),7.12-7.31(m,6H),7.97(m,1H)
9	(CDCl_3) 1.41(s,9H),2.73(s,3H),2.99-3.04(m,5H),3.55-3.79 (m,8H),6.80-7.38(m,11H),7.56(s,1H)
10	(DMSO- d_6) 2.68(s,3H),2.85-2.99(m,5H),3.75(s,3H),3.76(s,3H) 6.71-7.31(m,12H),7.91(br,1H)
11	(CDCl_3) 3.08(t,2H),3.73(q,2H),3.79(s,6H),3.95(s,6H),5.87(s,1H) 6.33(t,1H),6.79(s,2H),6.81-7.37(m,10H),7.94(d,1H)
12	(CDCl_3) 3.01(q,2H),3.00(s,3H),3.14(s,3H),3.65(q,2H),3.79(s,3H) 3.82(s,3H),3.91(s,6H),5.76(s,1H),6.50(q,1H),6.66(s,2H) 6.80-7.38(m,11H)

第 1 表 (続 き)

番号	¹ H-NMR(溶媒)
13	(DMSO-d ₆) 1.82-1.87(m,2H),2.71(s,3H),2.73(m,2H),2.94(s,3H),3.20(m,2H),3.72,3.73,3.75(s×3,12H),6.72(s,2H),6.91-6.98(m,4H),7.12-7.18(m,3H),7.27-7.31(m,2H),7.83(m,1H)
14	(DMSO-d ₆) 2.87-2.92(m,2H),3.50(m,2H),3.69(s,6H),3.75(s,3H),3.77(s,3H),6.86-6.99(m,6H),7.12-7.17(m,2H),7.21-7.32(m,2H),7.43(s,1H)8.58(m,1H),9.06(s,1H)
15	(CDCl ₃) 2.91(t,2H),3.6(m,2H),3.7-3.9(m,12H),5.70(s,1H),6.0(br,1H),6.65(s,2H),6.84-7.35(m,8H),7.79(s,1H)
16	(CDCl ₃) 3.07(t,2H),3.72(s,3H),3.73(t,2H),3.79(s,3H),3.81(s,3H) 3.88(s,6H),5.67(s,1H),6.66(s,2H),6.88(d,2H),6.90(d,2H) 7.10(d,2H),7.35(d,2H),7.38(d,2H)
17	(CDCl ₃) 2.95(s,3H),2.96(s,3H),3.04(t,2H),3.51(s,2H),3.68(q,2H) 3.80(s,6H),3.83(s,6H),5.65(s,1H),6.51(s,2H),6.81(d,2H) 6.83(d,2H),7.11(d,2H),7.21(d,1H),7.38(d,2H)
18	(CDCl ₃) 2.10(s,3H),3.12(t,2H),3.71(s,3H),3.78(s,3H),3.92(t,2H) 3.94(s,6H),6.77-6.84(m,5H),7.38(d,2H),7.47(s,2H)

第 1 表 (続 き)

番号	$^1\text{H-NMR}$ (溶媒)
19	(CDCl ₃) 3.00(t,2H),3.63(s,6H),3.67(q,2H),3.78(s,6H),5.69(s,1H) 6.65(s,2H),6.78-7.93(m,14H)
20	(CDCl ₃) 3.80(s,3H),3.85(s,3H),3.93(s,6H),5.97(s,1H),6.84(d,2H) 6.97(d,2H),7.18-7.26(m,4H),7.39(d,2H),7.73(s,1H)
21	(CDCl ₃) 3.66(s,3H),3.77(s,3H),3.81(s,3H),5.92(br,1H),6.53(s,1H) 6.73-7.06(m,9H),7.42(d,2H),8.04(s,1H)
22	(CDCl ₃) 3.08(t,2H),3.71(s,3H),3.73(t,2H),3.77(s,3H),3.77(s,3H) 3.95(s,6H),3.97(t,2H),5.70(s,1H),6.10(d,1H),6.68-7.46 (m,13H),
23	(CDCl ₃) 3.08(t,2H),3.76(s,3H),3.77(s,3H),3.83(t,2H),3.90(d,2H) 3.94(s,6H),6.06(d,1H),6.68-7.46(m,13H)
24	(CDCl ₃) 3.04-3.09(m,2H),3.69-3.76(m,2H),3.80(s,3H),3.82(s,3H) 3.96(s,6H),5.87(m,1H),5.97(s,1H),6.17(d,1H),6.82-6.95 (m,4H),7.09-7.40(m,8H)

第 1 表 (続 き)

番号	$^1\text{H-NMR}$ (溶媒)
25	(CDCl ₃) 1.40(t,3H),3.10-3.15(m,2H),3.72(s,3H),3.74-3.76(m,2H) 3.80(s,3H),3.90(s,6H),4.29-4.37(q,2H),6.49-6.51(m,1H) 6.80-6.90(m,4H),7.10-7.13(m,2H),7.21(s,2H),7.36-7.39 (m,2H),8.12(s,1H)
26	(CDCl ₃) 1.38(t,3H),2.99(q,2H),2.99(s,3H),3.13(s,3H),3.65(q,2H) 3.79(s,3H),3.86(s,3H),3.91(s,6H),4.34(q,2H),6.56(q,1H) 6.65(s,2H),6.81-7.38(m,11H)
27	(CDCl ₃) 1.39(t,3H),3.08(t,2H),3.71(s,3H),3.73(t,2H),3.77(s,3H) 3.77(s,3H),3.95(s,6H),3.97(t,2H),4.32(q,2H),6.12(d,1H) 6.68-7.46(m,13H)
28	(CDCl ₃) 2.34(s,3H),2.72(s,3H),2.96-3.03(m,5H),3.53-3.80 (m,8H),6.67(s,2H),6.81-7.15(m,7H),7.37(d,2H),7.55 (s,1H)
29	(CDCl ₃) 1.39(m,6H),2.72(s,3H),2.95-3.10(m,5H),3.56-3.83 (m,8H),4.31(m,4H),6.66(s,2H),6.81-7.14(m,7H),7.37 (d,2H),7.52(s,1H)
30	(CDCl ₃) 1.47(s,9H),2.71(s,3H),3.00-3.03(m,5H),3.53-3.83 (m,14H),4.26(d,2H),5.05(br,1H),6.67(s,2H),6.81-7.15 (m,7H),7.37(d,2H),7.54(s,1H)

第 1 表 (続 き)

番号	^1H -NMR(溶媒)
31	(DMSO-d ₆) 2.78(s,3H),2.90-3.00(m,5H),3.43-3.53(m,2H),3.76 (m,12H),4.19(s,2H),6.87(s,2H),6.92-7.31(m,9H) 8.16(br,1H)
	以下余白

製剤例

以下に本発明の化合物を用いた製剤例を挙げる。

製剤例 1 錠 剤

下記の配合割合で、常法に従い錠剤を調製した。

5	化合物 1	1 0 0 m g
	乳 糖	4 7 m g
	トウモロコシデンプン	5 0 m g
	結晶セルロース	5 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	1.5 m g
10	タルク	2 m g
	ステアリン酸マグネシウム	2 m g
	エチルセルロース	3 0 m g
	不飽和脂肪酸グリセリド	2 m g
	二酸化チタン	2 m g
15	1 錠 当 り	3 0 0 m g

製剤例 2 顆粒剤

下記の配合割合で、常法に従い顆粒剤を調製した。

	化合物 3	2 0 0 m g
	マンニトール	5 4 0 m g
20	トウモロコシデンプン	1 0 0 m g
	結晶セルロース	1 0 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 0 m g

タルク	1 0 m g
-----	---------

1 包 当 り	1 0 0 0 m g
---------	-------------

製剤例 3 細粒剤

下記の配合割合で、常法に従い細粒剤を調製した。

5	化合物 6	2 0 0 m g
	マンニトール	5 2 0 m g
	トウモロコシデンプン	1 0 0 m g
	結晶セルロース	1 0 0 m g
	ヒドロキシプロピルセルロース	7 0 m g
10	タルク	1 0 m g
	1 包 当 り	1 0 0 0 m g

製剤例 4 カプセル剤

下記の配合割合で、常法に従いカプセル剤を調製した。

15	化合物 8	1 0 0 m g
	乳 糖	5 0 m g
	トウモロコシデンプン	4 7 m g
	結晶セルロース	5 0 m g
	タルク	2 m g
20	ステアリン酸マグネシウム	1 m g
	1 カプセル 当 り	2 5 0 m g

製剤例 5 シロップ剤

下記の配合割合で、常法に従いシロップ剤を調製した。

	化合物 7	1 g
	精製白糖	60 g
5	パラヒドロキシ安息香酸エチル	5 mg
	パラヒドロキシ安息香酸ブチル	5 mg
	香料	適量
	着色料	適量
	精製水	適量
10	全量	100 ml

製剤例 6 注射剤

下記の配合割合で、常法に従い注射剤を調製した。

	化合物 11	100 mg
	注射用蒸留水	適量
15	1 アンプル中	2 ml

製剤例 7 坐剤

下記の配合割合で、常法に従い坐剤を調製した。

	化合物 18	100 mg
	ウィテップゾール W-35	1400 mg
20	(登録商標、ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸のモノー、ジー及びトリグリセライド	

混合物、ダイナマイトノーベル社製)

1 個 当 り

1 5 0 0 m g

薬理試験

(1) シクロオキシゲナーゼ阻害作用

- 5 ルセル ジェイ. テイラー (Russell J. Taylor) ら、
バイオケミカル ファーマコロジー (Biochem. Pharmacol.
) 25, 2479-2484 (1976) に記載の方法
に従い試験を行った。すなわち、¹⁴C-アラキドン酸にヒ
ツジ精のう腺ミクロソームおよび各種濃度の被験薬を一定
10 時間反応させ、生成するプロスタグランジン E₂ を薄層ク
ロマトグラフィーにより分離し、その放射活性を液体シン
チレーションカウンターで測定し、対照群との放射活性の
比較から I C₅₀ を算出した。

(2) 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

- 15 ケンキチ オチ (Kenkichi Ochi) ら、ジャーナル オ
ブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.) 2
 58, 5754-5758 (1983) に記載の方法に従
い、試験を行った。すなわち、モルモットの腹腔内にカゼ
インを注射し、多形核白血球を採取し、その細胞質画分を
20 酵素標本として得た。

¹⁴C-アラキドン酸に酵素標本及び各種濃度の被験薬を
一定時間反応させ、生成する 5-ヒドロキシエイコサテト

ラエン酸を薄層クロマトグラフィーにより分離し、その放射活性を測定し、対照群との放射活性の比較から $I \cdot C_{50}$ を算出した。

上記 (1) 及び (2) の試験結果を、以下の第2表に示

5 す。

第 2 表

化合物番号	$I \cdot C_{50} (\mu M)$	
	シクロオキシゲナーゼ	リボキシゲナーゼ
1	2.87	1.17
2	4.05	0.65
3	1.20	0.30
4	0.95	0.18
6	1.38	0.62
7	0.17	0.08
8	4.76	0.26
11	0.68	0.24
18	0.11	0.18
20	1.85	0.24
23	2.94	0.09

15

20

第2表の結果から、本発明の化合物はシクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼをいずれも強力に阻害することが確認された。

(参考例1)

- 5 5-(2-アミノエチル)-3,4-ジフェニルイソオキサゾールの合成

デオキシアニソインに代えてデオキシベンゾインを用いたほかは実施例1b)と同様にして、標記化合物を得た。得られた化合物の物性値を以下に示す。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 2.85 (m, 4H), 7.17-7.83 (m, 10H)

(参考例2)

5-(2-アミノエチル)-3,4-ビス(4-クロルフェニル)イソオキサゾールの合成

- 15 デオキシアニソインに代えて1,2-ビス(4-クロルフェニル)エタノンを用いた他は実施例1b)と同様にして、標記化合物を得た。得られた化合物の物性値を以下に示す。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 2.87 (m, 4H), 7.23-7.54 (m, 8H)

(参考例3)

5-(2-アミノエチル)-3-(4-クロルフェニル)

－ 4 － （ 4 － メ ト キ シ フ ェ ニ ル ） イ ソ オ キ サ ゾ ー ル の 合 成
デ オ キ シ ア ニ ソ イ ン に 代 え て 1 － （ 4 － ク ロ ル フ ェ ニ ル ）
－ 2 － （ 4 － メ ト キ シ フ ェ ニ ル ） エ タ ノ ン を 用 い た 他 は 実
施 例 1 b ） と 同 様 に し て 、 標 記 化 合 物 を 得 た 。 得 ら れ た 化
5 合 物 の 物 性 値 を 以 下 に 示 す 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 2.85 (m, 4
H), 3.79 (s, 3H), 7.02-7.53 (m, 8H)

(参考例 4)

5 － （ 2 － ア ミ ノ エ チ ル ） － 3 , 4 － ビ ス （ 4 － メ チ ル
10 フ ェ ニ ル ） イ ソ オ キ サ ゾ ー ル の 合 成

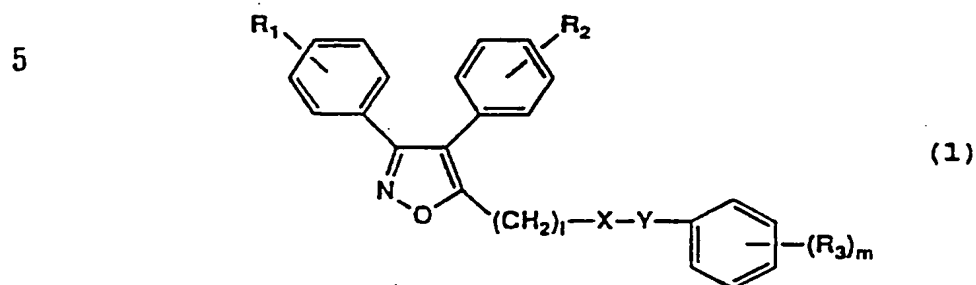
デ オ キ シ ア ニ ソ イ ン に 代 え て 1 , 2 － （ 4 － メ チ ル フ ェ
ニ ル ） エ タ ノ ン を 用 い た 他 は 実 施 例 1 b ） と 同 様 に し て 、
標 記 化 合 物 を 得 た 。 得 ら れ た 化 合 物 の 物 性 値 を 以 下 に 示 す 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 2.30 (s, 3
15 H), 2.33 (s, 3H), 2.82 (m, 4H), 7.05-7.28 (m, 8H)

上 記 参 考 例 1 ～ 4 で 得 た イ ソ オ キ サ ゾ ー ル 誘 導 体 は 、 例
え ば α － エ ト キ シ カ ル ボ ニ ル － 3 , 5 － ジ メ ト キ シ － 4 －
ヒ ド ロ キ シ ケ イ ヒ 酸 と 実 施 例 1 a) の 方 法 に 従 い 反 応 さ せ
る こ と に よ り 、 本 発 明 の ス チ レ ン 誘 導 体 に 導 く こ と が で き
20 る 。

請求の範囲

1 一般式(1) :



10

〔式中、 R_1 及び R_2 は同一もしくは相異なって水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を、 R_3 は同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アシルオキシ基、リン酸ジ低級アルキル残基又は保護基を有してよいアミノ酸残基を、 l は 0 ~ 5 の整数、 m は 0 ~ 5 の整数を示す。X は一般式 $-N(Z)CO-$ 〔式中、Z は一般式 $(CH_2)_n A$ (式中、A は水素原子、カルボキシ基、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、低級アルコキシ基、N-アシルアミノ基、置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基またはチエニル基を、 n は

15

20

0～5の整数を表す) } もしくは単結合を、Yは $-C(Z^n) = CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z^n) = CH-$ 、 $-C(Z^n) = CH-CH=CH-$ (式中 Z^n はZと同一) 但し、Z及び Z^n は $n=0$ で同時に水素原子である場合を除き、1が0のときXは単結合を示す。) で表わされるスチレン誘導体及びその塩。

2 R_1 及び R_2 が低級アルコキシ基である請求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

3 R_3 が同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基又は低級アシルオキシ基である請求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

4 R_3 が同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基である請求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

5 Xが $-NHCO-$ で表される基である請求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

6 Yが $-C(Z^n) = CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z^n) = CH-$ 又は $-C(Z^n) = CH-CH=CH-$ で表される基であり、この時 Z^n を示すnが0～3、Aが水素原子、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基又はチエニル基である請

求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

7 Yが $-C(Z')=CH-$ 又は $-C(Z')=CH-CH=CH-$ で表される基であり、この時 Z' を示す n が0、Aがジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基である請求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

8 R_1 及び R_2 が低級アルコキシ基であり、 R_3 が同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基又は低級アシ
10 ルオキシ基であり、Xが $-NHCO-$ で表される基であり、Yが $-C(Z')=CH-$ 、 $-CH=CH-C(Z')=CH-$ 又は $-C(Z')=CH-CH=CH-$ で表される基であり、この時 Z' を示す n が0~3、Aが水素原子、ジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ
15 カルボニル基、低級アルコキシ基又はチエニル基である請求項1に記載のスチレン誘導体及びその塩。

9 R_1 及び R_2 が低級アルコキシ基、 R_3 が同一もしくは相異なって水酸基、低級アルコキシ基又は低級アルコキシカルボニルオキシ基、Xが $-NHCO-$ で表される基、
20 Yが $-C(Z')=CH-$ 又は $-C(Z')=CH-CH=CH-$ で表される基、この時 Z' を示す n が0、Aがジ又はモノ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシカ

ルボニル基である請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩。

1 0 請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩の有効量と薬学的担体とを含有するリボキシゲナーゼ阻害剤。

5 1 1 請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩の有効量と薬学的担体とを含有する 5-リボキシゲナーゼ阻害剤。

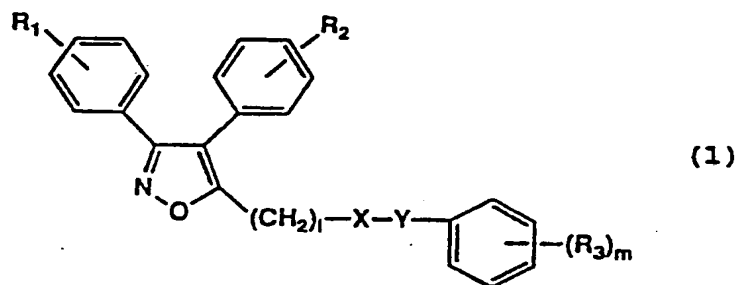
1 2 請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩の有効量と薬学的担体とを含有するシクロオキシゲナーゼ阻害剤。

1 3 請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩の有効
10 量を患者に投与することを特徴とするリボキシゲナーゼ阻害方法。

1 4 請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩の有効量を患者に投与することを特徴とする 5-リボキシゲナーゼ阻害方法。

15 1 5 請求項 1 に記載のスチレン誘導体及びその塩の有効量を患者に投与することを特徴とするシクロオキシゲナーゼ阻害方法。

1 6 下記反応工程式 (i) ~ (v) のいずれかに従うことを特徴とする一般式 (1) :



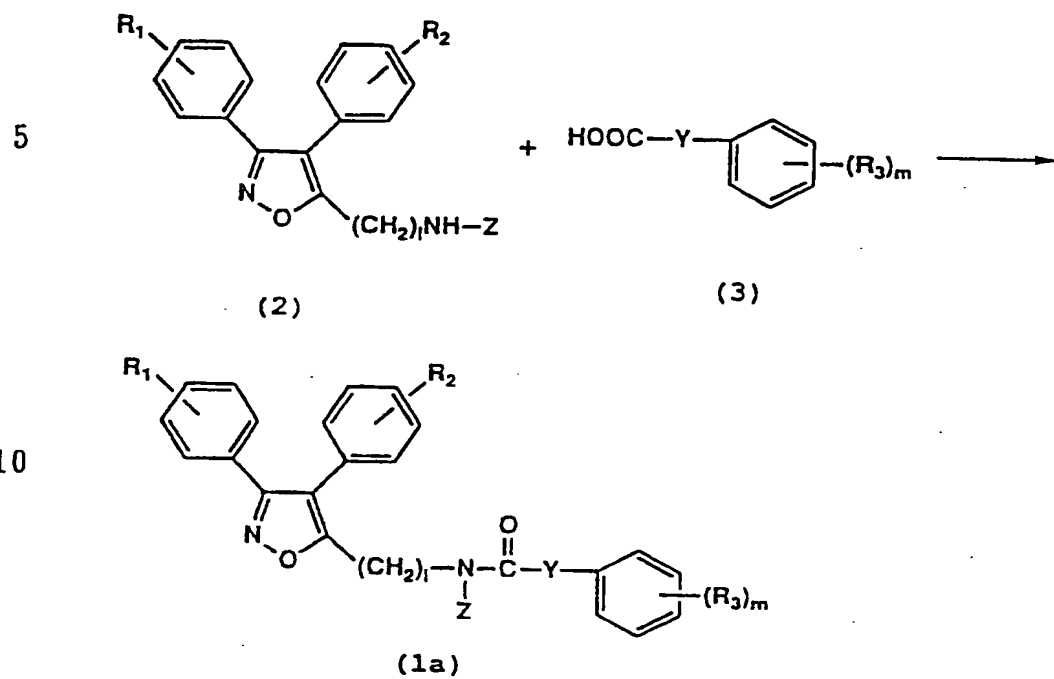
[式中、R₁、R₂、m、l、R₃、X、Yは前記に同じ]
で表されるスチレン誘導体の製造法：

10

15

20

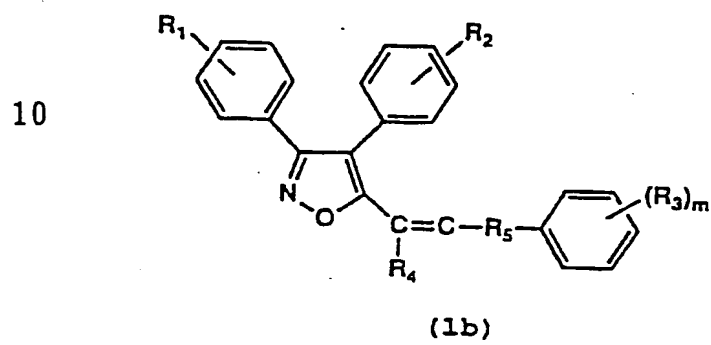
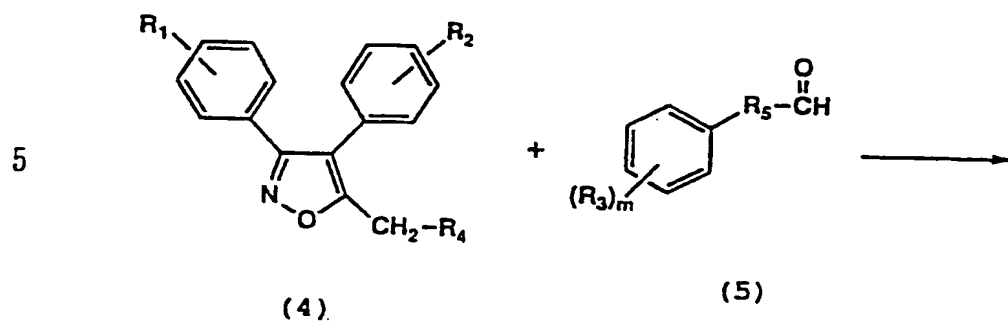
反応工程式 (i)



15

20

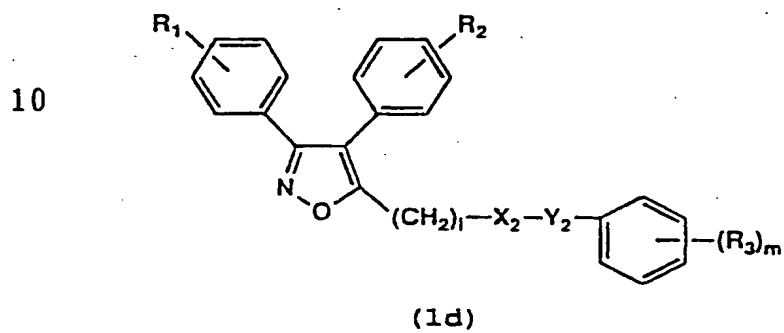
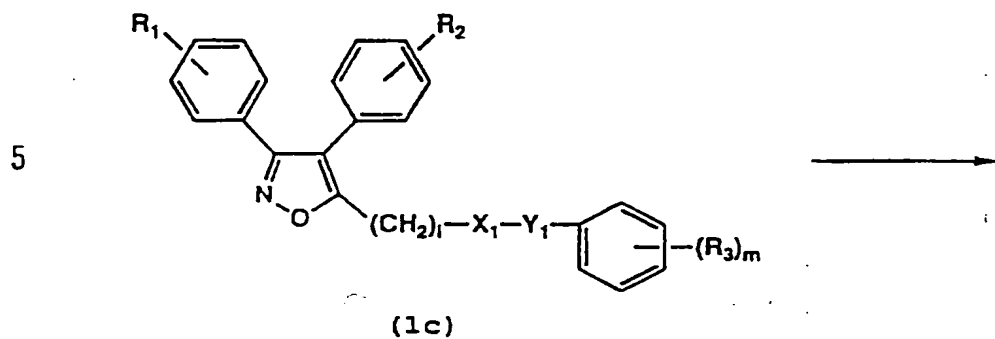
反応工程式 (ii)



15

20

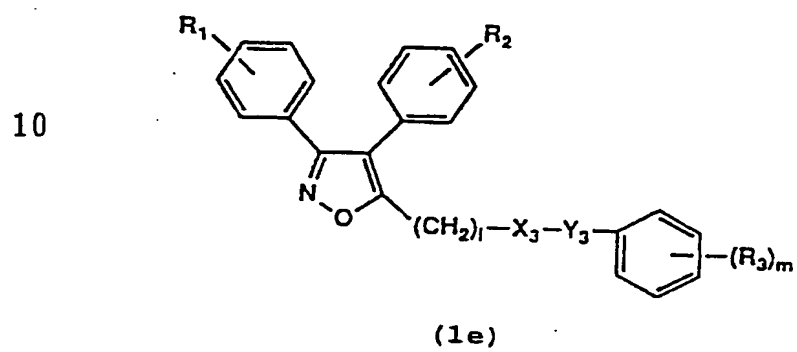
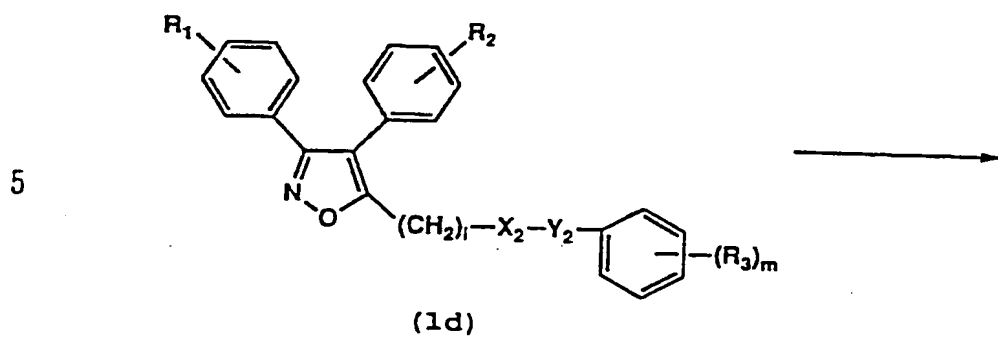
反応工程式 (iii)



15

20

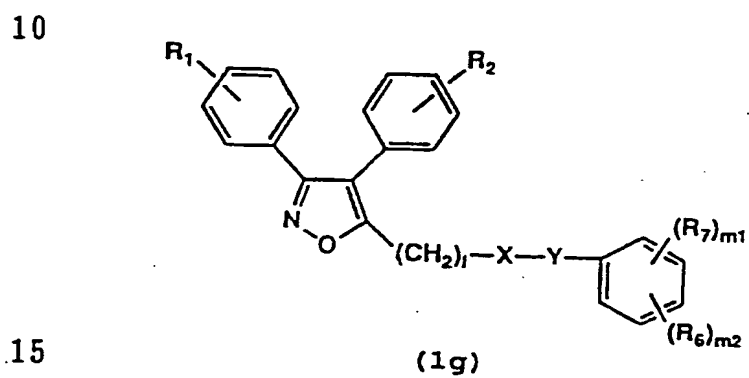
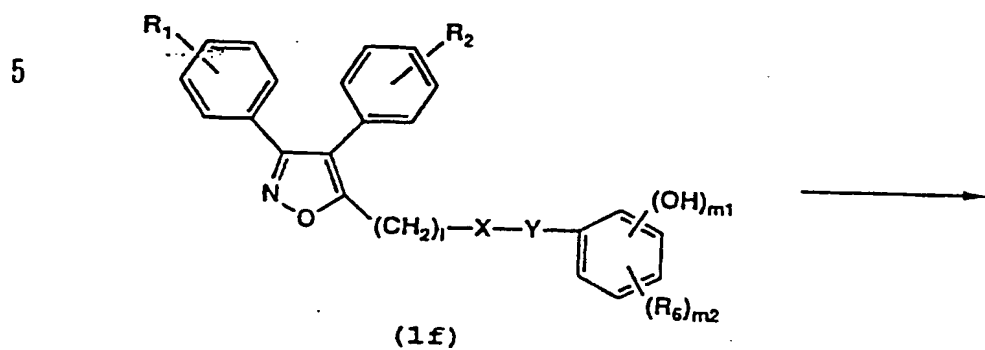
反応工程式 (iv)



15

20

反応工程式 (v)



[但し、反応工程式 (i) ~ (v) 中、 R_1 、 R_2 、 m 、
20 l 、 R_3 、 X 、 Y 、 Z 、 R_4 、 R_5 、 X_1 、 Y_1 、 X_2 、
 Y_2 、 X_3 、 Y_3 、 m_1 、 m_2 は前記に同じ]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/01572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. C1 ⁵ C07D261/08, 261/14, 413/12, 413/14, A61K31/42, 31/44, 31/675		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. C1 ⁵ C07D261/08, 261/14, 413/12, 413/14, A61K31/42, 31/44, 31/675		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-22079 (Warnar-Lambert Co.), January 29, 1988 (29. 01. 88) & EP, A, 245825 & US, A, 4924002	1-16
A	JP, A, 56-59764 (CDC Life Sciences Inc.), May 23, 1981 (23. 05. 81) & EP, A, 26928 & US, A, 4327222	1-16
A	JP, A, 63-246364 (Lilly Industries Ltd.), October 13, 1988 (13. 10. 88) & EP, A, 259972 & US, A, 4983619	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
February 9, 1994 (09. 02. 94)		March 8, 1994 (08. 03. 94)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07D261/08.261/14.413/12.413/14 A61K31/42.31/44.31/675		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ C07D261/08.261/14.413/12.413/14 A61K31/42.31/44.31/675		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A. 63-22079 (ワーナー・ランバート・コンパニー), 29. 1月. 1988 (29. 01. 88) &EP, A. 245825&US, A. 4924002	1-16
A	JP, A. 56-59764 (シーデージー・ライフ・サイエンス・ インコーポレーテッド), 23. 5月. 1981 (23. 05. 81) &EP, A. 26928&US, A. 4327222	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日 の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため に引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規 性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文 献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性 がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
09. 02. 94	08. 03. 94	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大 宅 郁 治	4 C 9 2 8 3
電話番号 03-3581-1101 内線		3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP. A. 63-246364 (リリー インダストリーズ リミテッド). 13. 10月. 1988 (13. 10. 88) & EP. A. 259972 & US. A. 4983619	1-16

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.